

---

# POLICITEMIA VERA

## AGENTES CITOREDUTORES

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

*Pagnano KBB, Santos FPS, Tavares RS, Buzzini RF, Bernardo WM.*

Elaboração: 01 de agosto de 2017.

---

**O** OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É AVALIAR QUAL O PAPEL DOS AGENTES CITOREDUCTORES NO TRATAMENTO DA POLICITEMIA VERA. **U**TILIZAMOS A FORMA ESTRUTURADA DE FORMULAR A PERGUNTA SINTETIZADA PELO ACRÔNIMO **P.I.C.O.**, ONDE O **P** CORRESPONDE AOS PACIENTES COM POLICITEMIA VERA, **I** COMO INTERVENÇÃO COM AGENTES CITOREDUCTORES (HIDROXIUREIA, BUSSULFANO, INTERFERON, RUXOLITINIBE, INIBIDORES DE JAK, FLEBOTOMIA, ANAGRELIDE) E **O** DE DESFECHOS MORBIDADE, SOBREVIDA, QUALIDADE DE VIDA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS **MEDLINE**, **20** ESTUDOS FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. **O**S DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

---

## *INTRODUÇÃO*

---

Para se reduzir o risco de trombose na policitemia vera (PV), devem ser utilizadas duas estratégias distintas porém complementares: o controle do hematócrito (que pode ser feito através de sangria terapêutica e/ou agentes citorreduzores) e a antiagregação plaquetária<sup>1</sup>. Nesta seção será discutido o uso dos agentes citorreduzores em pacientes com PV.

---

## RESULTADOS

---

### USO DE AGENTES CITORREDUTORES EM PV

Dentre os agentes citorredutores empregados na PV, destaca-se o uso da hidroxiuréia como um dos medicamentos com mais amplo uso na prática clínica, sendo outras medicações de eficácia o bussulfano, interferon-alfa e o inibidor de JAK2 ruxolitinibe. O uso de terapia citorredutora em pacientes com PV é reservada para pacientes que apresentam doença de alto risco ou intolerantes a flebotomias. O objetivo primordial da terapia citorredutora é reduzir o risco de fenômenos trombóticos. Os objetivos secundários são o controle dos sintomas, a redução de visceromegalias, diminuição do risco de progressão da PV para leucemia mieloide aguda ou mielofibrose, e melhora da sobrevida global. São poucos os estudos de alta qualidade que estudam todos estes desfechos em pacientes com PV.

Com relação a hidroxiuréia, evidências a respeito da eficácia do tratamento derivam de ensaios conduzidos pelos grupos PVSG - *Polycythemia Vera Study Group* e FPSG - *French Polycythemia Study Group*<sup>1,2</sup>(B)<sup>3</sup>(C).

Em estudo fase II conduzido pelo grupo do PSVG e publicado em 1997, 51 pacientes foram tratados com hidroxiuréia com diagnóstico de PV. Comparado a 134 controles históricos, os pacientes tratados com hidroxiuréia apresentam menor incidência de eventos trombóticos (10% vs. 33%)<sup>4</sup>(D).

No estudo randomizado fase III conduzido pelo FSPG, um total de 285 pacientes foi randomizado entre terapia com hidroxiuréia (na dose inicial de 25 mg/Kg dia seguido por uma dose de manutenção de 10-15 mg/Kg/dia) ou pipobroman (agente alquilante não disponível no Brasil, com dose inicial de 1.25 mg/Kg/dia, seguido de manutenção com dose de 0.4-0.7 mg/Kg/dia). Após uma mediana de seguimento de 17 anos, a mediana de sobrevida global foi de 20.3 anos para pacientes tratados com hidroxiuréia, comparados a 15.4 anos para pacientes tratados com pipobroman ( $p=0.008$ ). A incidência cumulativa de leucemia mielóide aguda com 10, 15 e 20 anos de tratamento foi de 6.6%, 16.5% e 24% no braço da hidroxiuréia, comparado a 13%, 34% e 52% no braço do pipobroman ( $p=0.004$ ), e a evolução para mielofibrose no braço de hidroxiuréia foi de 15%, 24% e 32%, comparado com 5%, 10% e 21% no braço do pipobroman, respectivamente ( $p=0.02$ ). A incidência cumulativa de eventos cardiovasculares trombóticos e hemorrágicos foi semelhante nos dois grupos (aproximadamente 40% com 20 anos de seguimento;  $p=0.61$ )<sup>1,2</sup>(B).

Assim, estes dois estudos demonstram a eficácia da hidroxiuréia como agente citorredutor para controle de hematócrito e redução do risco trombótico em pacientes com PV. No entanto, o potencial de oncogenicidade e toxicidades hematológicas e não hematológicas relacionadas à exposição prolongada a hidroxiureia são motivos de questionamento e preocupação<sup>5</sup>(B).

Por este motivo, o uso do interferon é uma alternativa frequentemente considerada para pacientes com idade inferior a 40 anos, ou com intolerância/resistência a hidroxiuréia. O interferon demonstrou, em estudos de fase II, eficácia clínica, evidenciada redução nos valores de hematócrito, contagem de plaquetas e redução de viceromegalias, sendo nenhum evento hemorrágico reportado<sup>6-8</sup>(B). Redução na carga de mutação JAK2 V617F também tem sido observada, com valores variáveis<sup>9,10</sup>(B). Apesar de sua eficácia, o interferon muitas vezes leva a eventos adversos e a uma taxa de descontinuação considerável, limitando assim seu uso<sup>11</sup>(B).

A formulação peguilada do Interferon apresenta maior comodidade posológica, sendo aplicado apenas uma vez por semana, e maior tolerabilidade. Estudo com 83 pacientes com Policitemia Vera (n=43) e Trombocitemia essencial (n=40) que receberam interferon *alfa-2a* peguilado subcutâneo 1 vez por semana, a taxa de resposta nos 43 pacientes com PV foi de 79%, com uma duração média de 65 meses (IQR 43-87 meses). Além disso, 33 pacientes com PV (77% da coorte) atingiram resposta completa, com normalização de todos os parâmetros hematológicos, com mediana de duração de 65 meses (33-82 meses). Obteve-se também redução significativa da carga alélica da mutação JAK2 V617F. Cerca de 22 pacientes (63%) apresentaram alguma resposta molecular, sendo esta resposta completa em 7 casos (20%), parcial em 14 casos (40%) e mínima em 1 caso (3%). A incidência de eventos trombóticos foi de 1.22 casos/pessoas-ano de seguimento. Aproximadamente 22% dos pacientes interromperam o tratamento devido a toxicidade e, embora a incidência de efeitos colaterais diminuiu-se com o passar do tempo, alguns pacientes apresentavam efeitos colaterais significativos mesmo após 5 anos de tratamento. Não houve diferença na incidência de evolução para LMA/MF quando comparada a uma coorte histórica de pacientes<sup>12</sup>(B).

Encontram-se em curso estudos randomizados fase III, desenhados com o intuito de avaliar a segurança, toxicidade e tolerabilidade do interferon alfa-2b peguilado *versus* hidroxiureia<sup>13</sup>(B) e outro analisando o uso do interferon alfa-2b monopeguilado em comparação a hidroxiureia<sup>14</sup>(B); ambos com pacientes com diagnóstico de policitemia vera virgens ou em vigência de tratamento com hidroxiureia.

O agente alquilante busulfano é uma terapia disponível para pacientes com PV como primeira linha ou que são resistentes/intolerantes a hidroxiuréia, particularmente para aqueles com baixa expectativa de vida. Um estudo avaliou 15 pacientes com PV com 21 pacientes com TE. No momento da análise, 27 pacientes descontinuaram o uso do busulfan, 18 por já terem atingido a resposta hematológica completa (RHC), 8 devido à toxicidade hematológica e 1 por ter apresentado leucemia aguda. Sete pacientes já se encontravam em RHC antes do início do tratamento. A probabilidade de RHC em 1 ano do tratamento com busulfan foi de 99% maior nos pacientes que receberam a dose inicial >14mg/semana e de 59% nos que receberam <14mg/semana. Analisando apenas os pacientes com PV, quatro dos cinco pacientes com hematócrito elevado alcançaram resposta após uma mediana de 85 dias (intervalo 35-532), com uma probabilidade de manter a resposta sem flebotomias em 1 e 2 anos de 77 e 64%, respectivamente<sup>15</sup>(B).

O consórcio *European LeukemiaNet* definiu em 2009 os critérios para identificar e classificar os pacientes com PV que eram resistentes e/ou intolerantes ao uso de hidroxiuréia<sup>16</sup>(D) – TABELA 1

### **Tabela 1 – Definição de resistência/intolerância a Hidroxicarbamida em pacientes com Policitemia Vera.**

1. Necessidade de flebotomia para manter o hematócrito <45% após 3 meses de pelo menos 2 g/dia de Hidroxicarbamida, ou
2. Mieloproliferação descontrolada (contagem plaquetária > 400 x 10<sup>9</sup>/l e leucocitose > 10x 10<sup>9</sup>/l, após 3 meses de pelo menos 2 g/dia de Hidroxicarbamida, ou
3. Falha em reduzir esplenomegalia maciça (>10cm do RCE) em 50%, avaliada por palpação, ou falha em aliviar completamente os sintomas relacionados a esplenomegalia, após 3 meses de pelo menos 2 g/dia de Hidroxicarbamida, ou
4. Contagem neutrófilos <1.0 x 10<sup>9</sup>/l ou contagem plaquetária <100 x 10<sup>9</sup>/l ou hemoglobina <100 g/l na menor dose de hidroxicarbamida necessária para atingir uma resposta clínico-hematológica, completa ou parcial \*, ou
5. Presença de úlceras de perna ou toxicidades relacionadas a hidroxicarbamida como manifestações mucocutâneas, sintomas gastrointestinais, pneumonite ou febre em qualquer dose da medicação.

*\* Resposta completa definida como: hematócrito < 45% sem necessidade de flebotomias, contagem plaquetária < 400 x 10<sup>9</sup>/l, contagem de leucócitos <= 10 x 10<sup>9</sup>/l, e sem sintomas relacionados a doença. Resposta parcial definida como hematócrito < 45% sem necessidade de flebotomias, ou resposta em três ou mais dos outros critérios.*

A intolerância/resistência a Hidroxiureia é de grande importância clínica. Em uma coorte de 890 pacientes com PV, Alvarez-Larran et al. relataram a frequência e o valor prognóstico destes critérios. A presença de resistência/intolerância a hidroxiuréia foi documentada em 15.4% dos pacientes, sendo que o desenvolvimento de citopenias esteve associado a um risco maior de morte (HR - 3.5, p=0.003) e a um risco maior de evolução para LMA (HR 20.3, p=0.001). A evolução para mielofibrose também era mais elevado neste grupo de pacientes com citopenias (HR 5.1, p=0.001), assim como naqueles com esplenomegalia maciça (HR 9.1, p=0.002)<sup>17</sup>(B). Assim, a identificação precoce e condução adequada da intolerância/resistência é essencial.

O desenvolvimento do inibidor de JAK2 ruxolitinibe representou uma nova opção terapêutica para pacientes com diagnóstico de resistência/intolerância a hidroxiuréia. Estudo fase II com 34 pacientes intolerantes ou resistentes a hidroxiureia, testou as doses de 10mg duas vezes ao dia, 20 mg duas vezes ao dia e 50 mg uma vez ao dia. Observou-se melhora sintomatológica nas primeiras 4 semanas. Em 97% dos casos houve redução do hematócrito para menos de 45% sem necessidade de flebotomia, e 63% dos pacientes com baço palpável passaram a não palpáveis na semana 144, e 59% dos pacientes tiveram remissão completa. A ocorrência de eventos adversos hematológicos  $\geq$  CTCA e grau 3 ocorreram em 9% dos casos, e foram manejados com ajuste de dose. A partir deste estudo determinou-se a dose inicial de 10 mg duas vezes ao dia de Ruxolitinibe para pacientes de PV resistentes ou intolerantes a hidroxiureia <sup>18</sup>(B).

Ensaio clínico fase III (*RESPONSE trial*) analisou o uso do ruxolitinibe 10 mg duas vezes ao dia comparando com a melhor terapia disponível (MTD), esta composta por hidroxiureia, interferon convencional ou peguilado, talidomida, lenalidomida, anagrelide, flebotomias, observação, entre outros<sup>19</sup>(**B**). Foram randomizados 222 pacientes resistentes ou intolerantes a hidroxiureia, dependentes de flebotomia, com esplenomegalia. O objetivo primário composto era manutenção do hematócrito abaixo de 45% e redução do tamanho do baço em 35%, (mensurado por ressonância magnética), na razão 1:1. O objetivo primário composto foi atingido em 21% dos pacientes no braço do ruxolitinibe contra 1% no braço MTD ( $P < 0.001$ ). Remissão hematológica completa foi atingida em 24% dos pacientes com ruxolitinibe versus 9% em MTD ( $p = 0.003$ ). A redução do baço foi obtida em 38.2% versus 0.9% e o controle do hematócrito em 60% versus 19,6% dos pacientes com ruxolitinibe versus MTD, respectivamente. Durante a revisão dos dados de MRI para a semana 80, 2 pacientes adicionais randomizados para ruxolitinibe foram identificados como respondedores primários, elevando o número total de respondedores primários para 25 (22,7%). Cerca de 6% dos pacientes com Ruxolitinibe desenvolveram Herpes Zoster, contra 0% no braço comparador<sup>19</sup>(**B**).

Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo do ruxolitinibe apresentou melhora nos índices de qualidade de vida e de sintomatologia, quando avaliados pelos questionários para qualidade de vida (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30)), para relato de sintomas (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form* - MPN-SAF), gravidade do prurido e impacto na vida diária (*Pruritus Symptom Impact Scale* - PSIS) e a opinião de benefício de tratamento (*Patient Global Impression of Change* - PGIC)<sup>20</sup>(**B**). O tratamento com ruxolitinib foi associado com melhorias em todos os cinco componentes do PSIS de forma

rápida e durável e o tratamento com terapia padrão levou à piora ou melhorias mínimas em todos os componentes do PSIS. Este benefício foi observado mesmo na presença de ferropenia<sup>21</sup>(**B**). A probabilidade de manter a resposta a longo prazo no braço do ruxolitinibe foi de 87%, em análise de 80 semanas<sup>22</sup>(**B**).

O estudo fase III RESPONSE 2 avaliou, por sua vez, 173 pacientes com PV intolerantes ou resistentes a hidroxiureia mas sem esplenomegalia. Foram randomizados em dois braços, na proporção 1:1, para melhor terapia disponível - MTD (hidroxiureia, interferon alfa-2, interferon peguilado, pibroboran, anagrelide, imunomoduladores, entre outros), versus ruxolitinibe, 10 mg via oral 2 vezes ao dia. O objetivo primário era controle de hematócrito até a semana 28. Atingiram o controle de hematócrito 16% dos pacientes no braço de melhor terapia disponível, versus 62% no braço do ruxolitinibe (OR: 7.28 [95% CI 3.43–15.45];  $p < 0.0001$ ). Nenhum evento hematológico CTCAe grau 3 ou 4 foi observado no grupo do ruxolitinibe, contra 4% dos pacientes no grupo MTD. Cerca de 3% dos pacientes com ruxolitinibe apresentaram angina pectoris. Contudo, não houve diferença significativa em relação a quaisquer eventos adversos graves entre os dois grupos<sup>22</sup>(**B**). Na semana 80, 93% dos pacientes no braço do Ruxolitinibe continuavam com a medicação, enquanto no braço de MTD 77% dos pacientes já tinham migrado para o braço do Ruxolitinibe. Nenhum paciente restou no braço MTD. A probabilidade de manter a resposta do hematócrito foi de 78% nesta análise<sup>26</sup>(**B**).

## RECOMENDAÇÃO:

A hidroxiureia, o bussulfano, o interferon convencional ou peguilado e o ruxolitinibe encontram-se associados a maiores taxas de remissão hematológica, redução no volume do baço bem como remissão molecular, sendo identificada diminuição progressiva da carga do alelo mutado e até, eventualmente, o seu desaparecimento completo.

Os resistências e intolerâncias a hidroxiureia estão hoje bem definidos e devem ser aplicados a todos os pacientes com Policitemia Vera que se encontrem em uso da medicação.

O interferon alfa-2a peguilado é uma opção de tratamento viável, especialmente para pacientes mais jovens que desejam evitar a terapia citotóxica prolongada, sendo as doses mais baixas minimizam os efeitos colaterais, mantendo a eficácia, ficando sugerida uma dose inicial de 45µg semanalmente para limitar eventos adversos e maximizar a resposta. Um posicionamento mais rigoroso sobre a utilidade e segurança dos interferons no arsenal terapêutico da policitemia vera deve aguardar resultados de estudos fase III que se encontram em curso.

O Bussulfano pode ser utilizado em pacientes mais idosos com baixa expectativa de vida.

Pacientes tratados com ruxolitinibe alcançam respostas bastante satisfatórias para o controle de hematócrito, redução do volume do baço e RHC, sendo uma opção efetiva de tratamento para pacientes com PV que são resistentes ou intolerantes à hidroxiureia. O tratamento com ruxolitinibe por até 4 anos proporcionou reduções progressivas na carga de alelos JAK2 p.V617F em pacientes com PV que eram resistentes ou intolerantes à hidroxiureia, e se mostrou eficaz e segura.

---

## REFERÊNCIAS

---

1. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011;29(29):3907-13. PubMed PMID: 21911721.
2. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood.* 1997;90(9):3370-7. PubMed PMID: 9345019.
3. Osaka K, Shirataki K, Matsumoto S, Yokoyama S, Ogino H. Congenital brain defect masked by subdural fluid collection. *Childs Brain.* 1977;3(5):315-20.
4. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1997 Jan;34(1):17-23. PMID 9025158
5. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, Finazzi M, Rumi E, Martinelli V, Vianelli N, Luigia Randi M, Bertozzi I, De Stefano V, Za T, Rossi E, Ruggeri M, Elli E, Cacciola R, Cacciola E, Pogliani E, Rodeghiero F, Baccarani M, Passamonti F, Finazzi G, Rambaldi A, Bosi A, Cazzola M, Barbui T, Vannucchi AM; AGIMM Investigators. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph<sup>-</sup>-negative MPN. *Am J Hematol.* 2012;87(5):552-4. PubMed PMID: 22473827.
6. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, Linder O, Bjorkholm M, Pahl HL, Birgegard G; Nordic Study Group for Myeloproliferative Disorders. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer.* 2006;106(11):2397-405. PubMed PMID: 16639737.
7. Silver RT. Long-term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon-alpha. *Cancer.* 2006;107(3):451-8. PubMed PMID: 16804923.
8. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Richie MA, Beran M, Giles F, Verstovsek S. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer.* 2007;110(9):2012-8. PubMed PMID: 17849460.
9. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Menot ML, Massonnet G, Dutel JL, Ghomari K, Rousselot P, Grange MJ, Chait Y, Vainchenker W, Parquet N, Abdelkader-Aljasseem L, Bernard JF, Rain JD, Chevret S, Chomienne C, Fenaux P. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alpha-2a. *Blood.* 2006;108(6):2037-40. PubMed PMID: 16709929.

10. Jones AV, Silver RT, Waghorn K, Curtis C, Kreil S, Zoi K, Hochhaus A, Oscier D, Metzgeroth G, Lengfelder E, Reiter A, Chase AJ, Cross NC. Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha. *Blood*. 2006;107(8):3339-41. PubMed PMID: 16352805.
11. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Grandchamp B, Chomienne C, Fenaux P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-72. PubMed PMID: 18650451.
12. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e165-e175. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30030-3. Epub 2017 Mar 11. PMID 28291640
13. Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET). [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) identifier#NCT01259856
14. Pegylated Interferon Alpha-2b Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera (PROUD-PV). [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) identifier#NCT01949805
15. Alberto Alvarez-Larrán, Luz Martínez-Avilés, Juan Carlos Hernández-Boluda, Francisca Ferrer-Maraña, María Luisa Antelo, Carmen Burgaleta, M. Isabel Mata, Blanca Xicoy, Alejandra Martínez-Trillos, M. Teresa Gómez-Casares, M. Antonia Durán, Bárbara Marcote, Agueda Ancochea, Alicia Senén, Anna Angona, Montse Gómez, Vicente Vicente, Francisco Cervantes, Beatriz Bellosillo & Carles Besses. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. DOI 10.1007/s00277-014-2152-7.
16. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010 Mar;148(6):961-3. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x. Epub 2009 Nov 23. PMID 19930182.
17. Alvarez-Larrán A1, Kerguelen A2, Hernández-Boluda JC3, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(5):786-93. doi: 10.1111/bjh.13886. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26898196
18. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, Gattoni E, Pieri L, Guglielmelli P, Elena C, He S, Contel N, Mookerjee B, Sandor V, Cazzola M, Kantarjian HM, Barbui T, Vannucchi AM. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014;120(4):513-20. PubMed PMID: 24258498.
19. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426-35. PubMed PMID: 25629741.

- 20.** Mesa R, et al. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol*, 2016; 97:192-200.
- 21.** Verstovsek S, et al. Markers of iron deficiency in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or best available therapy. *Leukemia Res*, 2017; 56:52-59.
- 22.** Verstovsek S, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016; 101(7):821-829.
- 23.** Passamonti F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study.
- 24.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm)
- 25.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- 26.** Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- 27.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

---

## ANEXO I

---

### 1. Dúvida Clínica

Quando usar agentes citoredutores na policitemia vera?

### 2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desfechos intermediários.

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais.

### 3. Busca de Artigos

#### 3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e busca manual.

### 3.2. Identificação de descritores

P	Polycythemia, Erythemia, Polycythaemia, Eritrocytosis
I	Hydrea, Hydroxyurea, Hydroxycarbamide, Chemotherapy, Anagrelide, Jak Inhibitor, Ruxolitinib, Jakafi, Warfarin, Phlebotomy, Bussulfan
C	
O	Survival, Death, Quality Of Life, Thrombosis, Pulmonary Embolism, Embolic, Deep Venous, Thromboembolic, Thromboembolism, Cardiovascular Events, Transfusion, Anemia, Hemorrhage, Isquemia, Progression, Leukemic Transformation, Acute Leukemia, Aml, Acute Myeloid Leukemia, Myelofibrosis, Fibrosis

### 3.3. Estratégia de Pesquisa

**3.3.1.** (Polycythemia Vera OR Primary Polycythemia OR Polycythemia Ruba Vera OR Polycythemia Rubra Vera OR Polycythemia Rubra Veras OR Vera, Polycythemia Rubra OR Veras, Polycythemia Rubra OR Erythremia) AND (hydrea OR hydroxyurea OR hydroxycarbamide OR oncocarbide OR JAK inhibitor OR ruxolitinib OR jakafi OR momelotinib OR pacritinib OR fedratinib OR thalidomide OR lenalidomide OR pomalidomide OR immunologic factors OR interferon\*) AND (Therapy/Broad[filter]).

**3.3.2.** Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

## 4. Avaliação Crítica

### 4.1. Relevância – importância clínica

Essas diretrizes foram preparadas por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta, a fim de ajudar na tomada de decisões.

#### 4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

#### 4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford<sup>24</sup> (tabela 02).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**Tabela 02: Grau de recomendação e força de evidência**

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 03). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>25</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 04), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>26</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

**Tabela 03 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados**

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade de na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------	---------------------------------------------------	-----------------------------

**Tabela 04 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes**

## 5. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 05).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 05 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo**

## 6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2017)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	780

**Tabela 06 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica**

## **7. Aplicação da evidencia – Recomendação**

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford<sup>24</sup>/GRADE<sup>27</sup>) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

## **8. Conflito de interesse**

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

## **9. Declaração final**

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



## APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES