Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Neoplasias mieloproliferativas filadelfia negativas

Negative myeloproliferativas neoplasms philadelphia

Neoplasias mieloproliferativas negativas filafelfia

Maryane Guimarães dos Santos Rodrigues[1], Ana Cesarina Ferreira da Silva[1], Everaldo Marques de Oliveira Neto[1], Giuliana Alencar Ecker[1], Antônio Marcos da Silva Santos Filho[1], Amanda Moreira Cardoso[1], Sarah Victória Brito Pureza[1], Luma Garcia Rezende Avertano Rocha[1], Isadora Brandão Kalif de Souza[1]. Marcia Cristina Monteiro Guimarães[2].

RESUMO

Objetivo: Compreender de forma geral o diagnóstico e a patogênese das neoplasias mieloproliferativas philadelphia negativas. **Revisão bibliográfica:** A trombose é a ameaça mais imediata à saúde dos pacientes. O que faz com que os portadores das neoplasias mieloproliferativas apresentem risco aumentado de desenvolver trombose em comparação com a população geral. As abordagens terapêuticas atuais têm por objetivo diminuir o risco de trombose com agentes antiplaquetários, flebotomia terapêutica e terapias citorredutoras, como a hidroxiureia. Dado o risco inerente de trombose na PV e TE, independentemente da estratificação de risco atual, tem se optado por iniciar a terapia citorredutora. A descoberta da mutação ativadora JAK2 (V617F), presente em mais de 70% dos pacientes com NMPs, possibilitou o desenvolvimento de novos inibidores bioquimicamente seletivos de JAK2. Um dos inibidores da JAK1/2 e o ruxolitinibe que é um agente não mielotóxico que não mata as células tronco hematopoiéticas. **Considerações finais:** Apesar dos avanços, é necessário a busca por novos agentes terapêuticos que ofereçam uma boa ação e menos efeitos colaterais.

Palavras-chave: Neoplasias mielorpoliferativas Filadelfia negativas, Hidroxiureia, Ruxolitinibe.

ABSTRACT

Objective: Gain a general understanding of the diagnosis and pathogenesis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. **Literature review:** Thrombosis is the most immediate threat to the health of patients. This means that patients with myeloproliferative neoplasms have an increased risk of developing thrombosis to the general popuation. Current therapeutic approaches aim to decrease the risk of thrombosis with antiplatelet agents, therapeutic phlebotomy, and cytoreductive therapies such as hydroxyurea. Given the inherent risk of thrombosis in PV and TE, regardless of the current risk stratification, the choice has been made to initiate cytoreductive therapy. The discovery of the JAK2 activating mutation (V617F), present in more than 70% of patients with MPNs, enabled the development of new biochemically selective JAK2 inhibitors. One of the JAK1/2 inhibitors is ruxolitinib which is a non-myelotoxic agent that does not kill

[1] Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém – PA.
[2] Professora Universitária do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Belém – PA.

SUBMETIDO EM: 4/2026 | **ACEITO EM: 6/2026** | **PUBLICADO EM: 9/2026**

hematopoietic stem cells. **Final considerations:** Despite advances, it is necessary to search for new therapeutic agents that offer good action and fewer side effects.

Keywords: Philadelphia-negative myelopolyferative neoplasms, Hydroxyurea, Ruxolitinib.

RESUMEN

Objetivo: Comprender en general el diagnóstico y la patogenia de las neoplasias mieloproliferativas negativas para el cromosoma Filadelfia. **Revisión de la literatura:** La trombosis es la amenaza más inmediata para la salud de los pacientes. Esto significa que los pacientes con neoplasias mieloproliferativas tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis en comparación con la población general. Los enfoques terapéuticos actuales tienen como objetivo reducir el riesgo de trombosis con agentes antiplaquetarios, flebotomía terapéutica y terapias citorreductoras como la hidroxiurea. Debido al riesgo inherente de trombosis en PV y TE, independientemente de la estratificación de riesgo actual, se ha optado por iniciar la terapia citorreductora. El descubrimiento de la mutación activadora de JAK2 (V617F), presente en más del 70 % de los pacientes con MPN, permitió el desarrollo de nuevos inhibidores bioquímicamente selectivos de JAK2. Uno de los inhibidores de JAK1/2 es ruxolitinib, que es un agente no mielotóxico que no mata las células madre hematopoyéticas. **Consideraciones finales:** A pesar de los avances, es necesario buscar nuevos agentes terapéuticos que ofrezcan buena acción y menores efectos secundarios.

Palabras clave: Neoplasias mielopoliferantes Filadelfia negativas, Hidroxiurea, Ruxolitinib.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloproliferativas clássicas do cromossomo philadelphia negativas (MNPs) tem como características hematológicas e clínicas distintas que se caracterizam como doenças neoplásicas raras das células tronco hematopoiéticas mielóides (CTH) (VENUGOPAL S e MASCARENHAS J, 2020). Esses distúrbios são classificados em policitemia vera (PV) com predominância de produção excessiva de hemácias, a trombocitemia essencial (TE) com predominância de produção excessiva de plaquetas e mielofibrose primária (PMF) com cicatrização excessiva da medula óssea e fibrose (VENUGOPAL e MASCRENHAS, 2020; THAPA, 2023). A classificação atualizada da OMS também inclui mielofibrose pré-fibrótica (Pré-PMF), distinguindo um grupo de pacientes com diferenças fenotípicas sutis de TE e maior taxa de progressão para mielofibrose primária (MFP) (ARBER et al., 2016; GREENFIELD et al., 2021; THAPA, 2023).

Nos últimos anos, houve a necessidade de revisões nos critérios diagnósticos para BCR-ABL1 negativas - MNPs, pois, novos achados demonstraram ter importância diagnóstica e/ou prognóstica, visto que aproximadamente 90% dos pacientes com MPNs abrigam mutações envolvendo os genes *JAK2* , *CALR* ou *MPL* (drivers fenotípicos em MPN), resultando em hiperativação da via de sinalização Janus-Associated Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription (JAK/STAT). A mutação adquirida JAK2 V617F, que é a troca da guanina por timidina e que resulta na substituição da valina pela fenilalanina no códon 617 do gene JAK2, permitiu a compreensão da patogênese desse grupo de doenças (NAGALIA et al., 2013; ARBER et al., 2016).

O prognóstico é altamente variável, mas, em geral, os pacientes com MFP sofrem de sintomas constitucionais debilitantes, como a esplenomegalia progressiva e citopenias o que limita significativamente a expectativa de vida em comparação com PV ou TE que apresentam sintomas microvasculares e tromboses graves com risco de vida (RAMPAL et al., 2014). Apesar das diferenças, semelhanças na morfologia da medula óssea, uma tendência à formação de trombos arteriais e venosos e uma tendência à transformação da fase mielofibrótica ou leucêmica secundária liga esses distúrbios clinicamente (SCOTT et al., 2007; NAGALIA et al., 2013).

A trombose é a ameaça mais imediata à saúde dos pacientes. O que faz com que os portadores de NMP apresentem risco aumentado de desenvolver trombose em comparação com a população geral (PV > TE > PMF) e podem evoluir para leucemia mieloide aguda (PMF > PV > TE). Portanto, o tratamento da doença aborda duas frentes estratégicas para prevenção da trombose e progressão da doença, são elas: o alívio dos sintomas e o aumento na expectativa de sobrevida através da prevenção da trombose, visto que as NMPs não possuem cura (KENNEDY et al., 2013; HULTCRANTZ et al., 2014; LAURA, 2024).

As abordagens terapêuticas atuais nas NMPs têm por objetivo diminuir o risco de trombose com agentes antiplaquetários, anticoagulantes, flebotomia terapêutica e terapias citorredutoras, incluindo Hidroxiureia (HU) e interferon-alfa, todos com benefícios estabelecidos em circunstâncias específicas (MARCHIOLI et al., 2011; GISSLINGER et al., 2020). Outros agentes terapêuticos são os inibidores de JAK, incluindo Ruxolitinibe, que fornecem uma terapia direcionada adicional com benefícios sintomáticos e clínicos claros com aumento da sobrevida global, porém, com atividade modificadora da doença limitada (HARRISON et al., 2016; GRIESSHAMMER et al., 2018; VENUGOPAL, 2020). O transplante de células-tronco hematopoiéticas oferece a única oportunidade de cura, mas raramente é adequado devido à alta toxicidades e o risco de mortalidade associado, pois é reservado para indivíduos mais jovens e aptos com mielofibrose de alto risco ou doença da fase blástica, e os resultados não são tão promissores nessas populações (VANNUCHI et al., 2015; GUPTA et al., 2020).

Desse modo, este trabalho teve como objetivo a compreensão geral do diagnóstico, da patogênese das neoplasias mieloproliferativas filadelfia negativa, além de se concentrar no papel das terapias atuais que são empregadas e as novas terapias para estas neoplasias.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A PV é a neoplasia mieloproliferativa mais comum, é a que apresenta maior probabilidade de ocorrer trombose arterial e venosa porque é a única em que ocorre eritrocitose. A PV pode ocorrer em qualquer idade, mas a sua incidência aumenta exponencialmente após os 60 anos com predominância no sexo masculino, com média de sobrevida, após o diagnóstico, de aproximadamente 15 anos. Os sintomas são: cefaleia, cansaço, tontura e sudorese. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentam prurido e isso é devido ao aumento de histamina e ao número de mastócitos pela pele. As complicações da doença diferem com o sexo mas não com a idade, pois o envelhecimento, e não a duração da doença, está associado ao acúmulo de mutações potencialmente prejudiciais, o que pode em parte estar relacionado com o aumento de instabilidade genética por *JAK2* ^{V617F} (PLOUE et al., 2008; MORA et al., 2018). A duração da doença correlaciona-se com a transformação para mielofibrose, mas não em todos os pacientes. Episódios trombóticos (AVE, síndrome de Budd-Chiari, infarto do miocárdio, tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda) estão entre as complicações mais comuns, aparecendo em aproximadamente 33% dos pacientes. Sangramentos também são descritos (25% dos casos) Há aumento da incidência de úlcera péptica. (CHAUFFAILLE, 2010).

A TE é caracterizada pelo elevado número de plaquetas com hiperplasia megacariocítica, embora outras linhagens da medula também estejam afetadas qualitativa ou quantitativamente, é também a mais comum entre as MPNs. A idade média de surgimento da doença é de 55 a 60 anos. A TE é caracterizada por um aumento da incidência de complicações vasculares, esplenomegalia, sangramento mucoso ou do trato gastrointestinal e uma tendência inerente de progredir para mielofibrose ou leucemia mielóide aguda. Acredita-se que múltiplos fatores contribuam para a patogênese da trombose na TE, alguns dos quais relacionados ao hospedeiro e outros relacionados à doença. A Idade avançada e história de trombose são os 2 principais fatores de risco para trombose em TE e definem as categorias de pacientes de baixo e alto risco. Com base nessa estratificação de risco, os perigos inerentes da terapia citorredutora com a intenção de prevenir complicações trombóticas podem ser justificados nestes pacientes (BARBUI et al., 2011; BARBUI et al., 2012).

A MFP é uma neoplasia mieloproliferativa crônica BCR-ABL1 negativa que inclui mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera e mielofibrose pós-trombocitemia essencial. Caracteriza-se por

proliferação clonal derivada de células-tronco frequentemente, mas nem sempre, acompanhada de mutações somáticas, que são classificadas em mutações condutoras (JAK2, CALR ou MPL), mutações subclonais e fibrose na biópsia de medula óssea. A mielofibrose comumente demonstra esplenomegalia, sintomas constitucionais, anemia, trombocitose ou trombocitopenia. Os pacientes também podem ser assintomáticos. Complicações como eventos tromboembólicos ou hemorrágicos podem revelar a doença. A mielofibrose primária é a neoplasia mieloproliferativa menos comum, mas está associada com baixa sobrevida e transformação leucêmica aguda (GENTHON et al., 2021).

A patogênese das NMPs ocorre através da via JAK/STAT. Existem quatro genes para proteínas JAK no genoma humano (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* e *TYK2*) que interagem com sete proteínas STAT para mediar efeitos diferenciais no controle transcricional. As proteínas JAK associam-se a muitos receptores de superfície celular e, assim, as cascatas de sinalização JAK/STAT são ativadas em muitas funções metabólicas, funções celulares imunes e controle da hematopoiese. Para responder as mudanças nas demandas fisiológicas ou infecção é necessário o controle efetivo da eritropoiese, megacariopoiese e granulopoiese (GREENFIELD, 2021).

A sinalização JAK/STAT está fortemente interconectada com muitas vias principais de sinalização do câncer e funções celulares, incluindo metabolismo, controle do ciclo celular, apoptose, resposta a danos no DNA e controle transcricional direto ou indireto. A sinalização anormal de JAK/STAT tem sido implicada em uma variedade de malignidades hematológicas mieloides, linfoides B e T e tumores sólidos (TIACCI et al., 2017; WINGERLHOFER et al., 2018). Na MPN, a ativação constitutiva da via de sinalização JAK/STAT é um mediador crítico da patogênese. Uma mutação pontual no exon 14 do gene *JAK2* resulta em uma substituição de um único aminoácido (valina para fenilalanina) e mudança conformacional no domínio pseudo-quinase JH2 de JAK2. Isso resulta em atividade constitutiva de fosforilação da tirosina, interrompendo a ação inibitória normal do domínio JH2. Este transcrito *JAK2* V617F, portanto, conduz a ativação constitutiva da via JAK/STAT na ausência de ligação ao ligante EPOR, MPL ou G-CSFR. Essa mutação é detectada em 95% dos pacientes com PV e aproximadamente 50% dos pacientes com TE e PMF (GREENFIELD et al., 2021). O diagnóstico de PV e TE está atualmente de acordo com os critérios da OMS de 2016 e baseado em uma avaliação composta de características clínicas e laboratoriais (**Figura 1**).

Figura 1 - Critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) revisados em 2016 para policitemia vera e trombocitemia essencial.

Policitemia vera (o diagnóstico requer todos os três critérios maiores ou os dois primeiros critérios maiores e menores)	Trombocitemia essencial (o diagnóstico requer todos os quatro critérios maiores ou os três primeiros critérios maiores e menores)
Critérios principais 1. Hemoglobina >16,5 g/dL em homens ou > 16 g/dL em mulheres; ou hematócrito > 49% em homens ou > 48% em mulheres ou aumento da massa de glóbulos vermelhos 2. Proliferação de três linhagens de medula óssea com megacariócitos maduros pleomórficos [a] 3. Presença de mutação *JAK2*	Critérios principais 1. Plaquetas ≥450 x 10^9 /L 2. Proliferação de megacariócitos na medula óssea e aglomerados soltos 3. Não atender aos critérios da OMS para outras neoplasias mieloides 4. *JAK2* / *CALR* / *MPL* mutado
Critério menor Nível sérico de eritropoietina subnormal	Critério menor Outro marcador clonal presente ou sem evidência de trombocitose reativa

Fonte: Rodrigues MGS, et al., 2026. Fundamentado em: Arber DA, et al., 2016.

Atualmente, o diagnóstico é baseado nas Organização Mundial da Saúde (OMS) 2016 e requer a associação de fatores clínicos, laboratoriais e histológicos (pois são importantes para comprovar as alterações hematológicas pelas medidas da massa eritrocitária e Hb, bem como demonstrar a presença de JAK2V617F ou outras mutações com função semelhante (ARBER et al., 2016). A medula óssea é hipercelular, principalmente nas linhagens eritrocítica e megacariocítica. Os precursores eritroides e mieloides são morfologicamente normais, enquanto os megacariócitos podem se apresentar em grupos frouxos e hiperlobulados localizados próximos às trabéculas ósseas. Na PV o requisito é a presença de ambos os critérios maiores e pelo menos um dos menores, ou o primeiro critério maior associado a dois critérios menores, o que permite descartar outras patologias que apresentem poliglobinulemia secundária, como fibrose pulmonar, cardiopatia cianótica ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (LUSSANA et al., 2009).

Na TE, além de avaliar os critérios maior e menor e necessário que seja distinguida de outras NMPs e processos que levam à trombocitose reativa transitória: hemorragia aguda, recuperação da trombocitopenia, infecções, doenças inflamatórias, dano tecidual, deficiência de ferro, anemia hemolítica, pós-esplenectomia, crioglobulinemia, medicamentos (esteróides, adrenalina, trans-ácido retinóico), neoplasias, mielodisplasia Del 5q. Na MFP o diagnóstico é baseado nos achados do exame físico, sangue periférico, morfologia da medula óssea, citogenética e marcadores moleculares e exclusão de outras doenças (**Tabela 2**). A doença pode ser diagnosticada em estágio pré-fibrótico (estágio inicial) ou, mais frequentemente, em estágio superfibrótico (ARBER et al., 2016).

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) revisados em 2016 para mielofibrose primária.

Critérios manifestos de MFP da OMS
Critérios principais
1. Presença de proliferação megacariocítica e atipia, acompanhada de reticulina e/ou fibrose de colágeno graus 2 ou 3 *
2. Não atende aos critérios da OMS para ET, PV, *BCR-ABL1* + CML, síndromes mielodisplásicas ou outras neoplasias mielóides
3. Presença de mutação *JAK2* , *CALR* ou *MPL* ou na ausência dessas mutações, presença de outro marcador clonal,H † ou ausência de mielofibrose reativa ‡
Critérios menores
Presença de pelo menos 1 dos seguintes, confirmado em 2 determinações consecutivas:
uma. Anemia não atribuída a uma condição comórbida
b. Leucocitose ≥11 × 10^9 /L
c. Esplenomegalia palpável
d. LDH aumentou para acima do limite normal superior da faixa de referência institucional
e. Leucoeritroblastose
O diagnóstico de MFP evidente requer o atendimento de todos os 3 critérios principais e pelo menos 1 critério secundário

Fonte: Rodrigues MGS, et al., 2026. Fundamentado em: Arber DA, et al., 2016.

A abordagem para o tratamento tem como base a idade (< 60 vs. > 60 anos) e o histórico de trombose sendo associado aos fatores de risco que direcionam o manejo nestas neoplasias, pois a trombose é a principal causa de morte evitável na PV e TE. Pacientes com menos de 60 anos de idade sem histórico de trombose são classificados como “baixo risco” e o tratamento tem por objetivo controlar o nível de hematócrito e diminuir o risco de morbidade, diante desse quadro o tratamento é feito de forma conservadora através da flebotomia terapêutica para manter um hematócrito inferior a 45% na PV (MARCHIOLI et al., 2013; BARBUI et al., 2014). Tanto em PV quanto em TE, esses pacientes de baixo risco são aconselhados a eliminar os fatores de risco cardiovascular (tabagismo, pressão arterial, obesidade) e fazer uso da aspirina em baixas doses prescritas para prevenção de trombose, exceto em pacientes com TE de tipo selvagem *JAK2* que são considerados de risco muito baixo e mantida apenas em observação. Na MFP não existe tratamento curativo, com exceção do transplante de medula óssea. Porém, essa abordagem é restrita a poucos pacientes, considerando a morbimortalidade do procedimento nessa doença

(BITTENCOURT et al., 2012; PATRONO et al., 2013). A terapia citorredutora é indicada para aqueles pacientes com características de “alto risco” em PV e TE e pacientes com PV de baixo risco que sofrem de sintomas não controlados, esplenomegalia sintomática e intolerância à flebotomia terapêutica. Na MFP, é utilizado as drogas convencionais como HU ou interferon-α peguilado (IFNα) quando o paciente for sintomático, além de serem usadas para controlar a esplenomegalia, leucocitose e trombocitose. Na terapia citorredutora o fármaco de escolha de primeira linha é a HU, IFNα é preferido em pacientes mais jovens que desejam filhos, pois a HU é um teratógeno potencial e o Ruxolitinibe, um JAK1/2 inibidor, para aqueles pacientes com PV que são intolerantes ou resistentes à HU (VANNUCCHI et al., 2015; PASSAMONTI et al., 2017).

Pacientes com PV classificados como baixo risco e em tratamento com flebotomia terapêutica e aspirina, podem apresentar altas taxas de trombose do que o normal quando comparado com a população em geral. Pois, o hematócrito pode não estar bem controlado (< 45%) entre as consultas, o que pode predispor a resultados ruins secundários à hiperviscosidade. Outro ponto a ser levado em consideração é que a flebotomia terapêutica induz sintomas relacionados a deficiência de ferro o que pode exacerbar os sintomas de PV. Diante disso, os miméticos da hepcidina estão sendo avaliados na PV como uma alternativa à flebotomia terapêutica, pois a hepcidina regula o metabolismo do ferro, limita a absorção intestinal de ferro e restringe a eritropoiese. Além disso, o estudo Low-PV mostrou resultados positivos ao tratamento com Ropeginterferon alfa-2b (ropeg-IFNα-2b), isto é, 80% dos pacientes que utilizaram essa medicação mantiveram o hematócrito abaixo ou igual a 45% por 12 meses na ausência de progressão da doença em comparação com 60% dos pacientes que utilizaram a flebotomia (BITTENCOURT et al., 2012; CASU et al., 2016; YOON, 2021).

Dado o risco inerente de trombose na PV e TE, independentemente da estratificação de risco atual, tem se optado por iniciar a terapia citorredutora. A dose inicial de HU varia de 500 a 1000 mg/dia com posterior ajuste da droga para cada paciente. Em geral é bem tolerado, mas pode apresentar alguns efeitos adversos como citopenia, sintomas do trato gastrointestinal, úlceras mucocutâneas, alopecia e febre. A associação com flebotomia é possível quando há limitação de aumento de dose devido a citopenias (BEER et al., 2011; MUSSO, 2021).

O IFNα pode ter atividade modificadora da doença em MPNs, conforme evidenciado por estudos pré-clínicos; vários pequenos estudos de fase 2 mostraram que o tratamento com IFNα pode induzir respostas hematológicas, moleculares e citogenéticas em pacientes tratados com NMP e o benefício clínico do IFNα parece ser ótimo quando empregado mais cedo no curso da doença e também em gestantes, pois não apresenta risco para o feto. Quanto à PV e à TE, especificamente, apesar de o IFNα não ser aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) como tratamento de primeira linha, devido à alta da taxa de descontinuação por conta dos efeitos adversos, o mesmo recomenda o primeiro como opção para terapia citorredutora de primeira linha, principalmente em pacientes jovens ou gestantes. Quanto aos benefícios, este fármaco controla o crescimento de células mieloides, reduz a esplenomegalia e alivia os sintomas relacionados (GISSLIGER H, et al., 2015; KING et al., 2016; BARBUI et al., 2018).

Estudos mais recentes mostram que o IFNα como um indutor de resposta molecular completa é o interferon peguilado, sendo o Ropeginterferon-alfa 2b/P1101 recentemente adicionado. Este é uma nova forma monopeguilada de prolina-interferon alfa-2b que é ativo na mutação JAK2V617F, com ação prolongada, que induz resposta molecular completa em pacientes de alto risco com PV e TE e também suprime anormalidades citogenéticas com mau prognóstico, além de mostrarem, também, diminuição considerável na incidência de complicações tromboembólicas, de alguns efeitos adversos como tireoidite e vantagens do mesmo sobre a Hidroxiureia no tratamento da PV (MUSSO, 2021).

A descoberta da mutação ativadora JAK2 (V617F), presente em mais de 70% dos pacientes com NMPs, possibilitou o desenvolvimento de novos inibidores bioquimicamente seletivos de JAK2. Essas novas terapias têm por ação inibir o transdutor de sinal JAK2 e a via STAT e podem ser usados para qualquer paciente com MPN independente do estado mutacional JAK2, sendo o mais usado em primeira linha o Pacritinib. Na MFP, esses agentes diminuíram a esplenomegalia patológica e melhoraram os sintomas associados à doença. Embora os inibidores de JAK2 estejam sendo testados na PV, eles são mais indicados para a fase de mielofibrose, pois não há evidências de alterações na evolução da doença

(VENUGOPAL, 2020). Um dos inibidores da JAK1/2 é o ruxolitinibe que é um agente não mielotóxico que não mata as células tronco hematopoiéticas (CTH). Ruxolitinib provou ser eficaz em PV de fase crônica proporcionando alívio duradouro dos sintomas, controle do hemograma e redução da esplenomegalia; mostrando um resultado superior à HU (VANNUCCHI SOU, et al., 2015). Ruxolitinib também foi aprovado nos EUA para pacientes com MF com esplenomegalia e/ou sintomas constitucionais, independentemente da presença de *JAK2* mutado. Embora estudos de acompanhamento de longo prazo tenham validado o benefício sustentado de ruxolitinibe em pacientes com MF em termos de melhora na esplenomegalia, carga de sintomas e qualidade de vida com aumento da sobrevida global (SG). Tais benefícios se deve à supressão de citocinas inflamatórias causadas pela medicação. Porém o desenvolvimento de resistência à primeira tem um mal prognóstico, além de a mesma desencadear efeitos adversos como anemia, tromobocitopenia e imunossupressão, por conta dos comprometimentos da função de linfócitos T, NK e células dendríticas (VERSTOVSEK S, et al., 2012; HARRISON CN, et al., 2017; MUSSO, 2021).

Estudos nos EUA estão avaliando o uso de Ruxolitinib como terapia adjuvante. Uma das associações é com o Itacitinibe, um inibidor seletivo da JAK1 que está sendo avaliado na MF com o objetivo de que a inibição da JAK1 irá impedir a sinalização a favor da inflamação sem interferir na hematopoiese mediada por JAK2, sendo um dos objetivos dessa associação o uso em pacientes com MF que apresentaram falha/intolerância aos inibidores de JAK. Além dessa associação, Masarova, et al (2018) investigaram a soma do primeiro com Azacitidina, um agente hipometilante, que apresentou uma resposta citogenética completa em 12 meses em 20% dos pacientes com anormalidades citogenéticas, além de apresentar boa tolerância não resultando em suspensão do tratamento (VENUGOPAL, 2020).

Quanto à resistência ao Ruxolitinib, estudos mostram que a eficácia de outros inibidores da JAK, como Pacritnibe, inibidor seletivo da JAK2 sem ação mielossupressora, e Momelotinibe, inibidor do receptor JAK1-JAK2 e ativina A tipo 1 (ACVR1) com ação na sinalização e expressão da hepcidina. Pacritnibe é indicado em pacientes com MF resistente à Ruxolitinib com trombocitopenia, porém seus efeitos adversos são anemia, trombocitopenia, acometimento cardiovascular e hemorragia intracraniana. Já o Momelitinibe é indicado em pacientes com MF e anemia resistentes ao Ruxolitinib, geralmente, naqueles cuja necessidade de transfusão sanguínea seja alta. Estudos mostram a baixa ocorrência de trombocitopenia e anemia grau 3 durante o uso do último, pois este atua inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-23 (MUSSO, 2021).

Uma das novas terapias que tem se estudado é o Givinostat, um inibidor de histona-desacetilase (HDAC) demonstrou atividade pré-clínica no direcionamento seletivo do clone *JAK2* V617F, inibindo a sinalização a jusante. Posteriormente, vários estudos mostraram que o givinostat é clinicamente ativo como monoterapia ou em combinação com HU (FINAZZI G, et al., 2013). Em uma pesquisa realizada o givinostat foi avaliado em uma pesquisa com objetivo de determinação de dose/prova de conceito em pacientes com PV. Neste estudo o Givinostat exibiu atividade na dosagem de 100 mg duas vezes ao dia e foi considerada a dose recomendada de fase 2. Em outro momento do estudo, foi verificado ao final de três ciclos que 50% dos pacientes relataram melhoras na sintomatologia (prurido e cefaleia), no entanto, quase todos os pacientes apresentaram evento adverso (RAMBALDI A, et al., 2020). Doaa Hassanien, et al (2025) citou em seu artigo um estudo multicêntrico de fase 3 que está comparando a eficácia do Givinostat com o HU em pacientes com PV de alto risco. Portanto, este ainda está em estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, percebemos que houve avanços nos critérios para o diagnóstico das NMPs, e que as descobertas das mutações na JAK2 (V617F) possibilitaram algumas respostas da fisiopatologia da doença, possibilitando uma nova visão da dinâmica da doença e sua arquitetura clonal, além de iniciar a busca por novos agentes terapêuticos o que é um ganho para os pacientes, visto, que as terapias atuais empregadas ainda apresentam muitos efeitos adversos. As pesquisas em andamento têm se esforçado para desenvolver novos inibidores de JAK ou drogas com mecanismos de ação distintos que ofereçam menos efeitos colaterais e maior tolerabilidade nos pacientes com NPMs.

REFERÊNCIAS

1. ARBER DA, et al. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood. 2016;127(20):2391–405.
2. BARBUI T. et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia, v. 32, n. 5, p. 1057–1069, 27 fev. 2018.
3. BARBUI T, et al. Em pacientes contemporâneos com policitemia vera, taxas de trombose e fatores de risco delineiam uma nova epidemiologia clínica. Sangue J Am Soc Hematol. 2014;124(19):3021–3.
4. BARBUI T, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012 Dec 20;120(26):5128-33
5. BARBUI T, et al. Neoplasias mieloproliferativas clássicas negativas da Filadélfia: conceitos críticos e recomendações de manejo da European LeukemiaNet., J Clin Oncol,2011, vol.29 6 (pág. 761-70).
6. BEER P, et al. Como eu trato a trombocitemia essencial . *Blood* . 2011; 117 (5): 1472-82.
7. BITTENCOURT RI, et al. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(2):140-9.
8. BITTENCOURT RI, et al. Trombocitose essencial: o que é essencial saber. Rev Bras Hematol. Hemoter. Porto Alegre. v. 32, n. 2, p. 162-70, 2010.
9. CASU C, et al. Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by β-thalassemia and polycythemia vera. Blood, v. 128, n. 2, p. 265–276, 14 jul. 2016.
10. CHAUFFAILLE MLLF. Myeloproliferative neoplasm: a review of diagnostic criteria and clinical aspects. Rev. bras. hematol. hemoter ; 32(4): 308-316, 2010.
11. DOAA HASSANIEN, et al. Advances in polycythemia vera treatment with targeted therapies and clinical trials. Discover Oncology, v. 16, n. 1, 27 out. 2025.
12. FINAZZI G, et al A phase II study of Givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy. Br J Haematol. 2013 Jun;161(5):688-94.
13. GENTHON A, et al. Les myélofibroses [Myelofibrosis: A review]. Rev Med Interne. 2021 Feb;42(2):101-109.
14. GISSLINGER H, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus terapia padrão para policitemia vera (PROUD-PV e CONTINUATION-PV): um estudo de fase 3 randomizado de não inferioridade e seu estudo de extensão. Lanceta Hematol. 2020;7(3):e196–208.
15. GISSLINGER H, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFNα-2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood J Am Soc Hematol. 2015;126(15):1762–9.
16. GREENFIELD G, et al. Patogênese molecular das neoplasias mieloproliferativas. J Hematol Oncol. 30 de junho de 2021;14(1):103.
17. GRIESSHAMMER M, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial.. Ann Hematol. 2018;97:1591–600.
18. GUPTA V, et al Genetic factors rather than blast reduction determine outcomes of allogeneic HCT in BCR-ABL-negative MPN in blast phase. Blood Adv. 2020;4(21):5562–73.
19. HARRISON CN, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016 Aug;30(8):1701-7.
20. HARRISON CN, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol. 2017 Jul;4(7):e317-e324.
21. HULTCRANTZ M, et al. Risco de trombose arterial e venosa em 11.155 pacientes com neoplasias mieloproliferativas e 44.620 controles pareados; um estudo de base populacional. Washington, DC: Sociedade Americana de Hematologia; 2014.
22. KENNEDY JA, et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Blood. 2013 Apr;121(14):2725-2733.

23. KING KY, et al. Comparative long-term effects of interferon α and hydroxyurea on human hematopoietic progenitor cells. Experimental Hematology, v. 43, n. 10, p. 912-918.e2, 1 out. 2015.
24. LIU Y, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2017 Aug;49(8):1211-1218.
25. LUSSANA F, et al Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. Thromb Res. 2009 Sep;124(4):409-17.
26. MARCHIOLI R, et al. The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTO reductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera. Thrombosis. 2011;2011:794240.
27. MARCHIOLI R, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):22-33.
28. MORA B, et al. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. Leuk Res. 2017 Aug;59:110-116.
29. MUSSO, A. Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). Experiencia Personal con Interferón y Comentarios sobre Nuevas Drogas. Revista Hematología, *[S. l.]*, v. 25, n. 2, p. 75–84, 2021. Disponível em: https://mail.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/369.
30. NANGALIA J, et al. Mutações somáticas de CALR em neoplasias mieloproliferativas com JAK2 não mutado. N Engl J Med. 2013;369(25):2391–405.
31. NURGAT Z, LAWRENCE M. Management of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs). J Oncol Pharm Pract. 2022 Sep;28(6):1400-1410.
32. PASSAMONTI F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017 Jan;18(1):88-99.
33. PATRONO C, et al. Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood. 2013 Mar 7;121(10):1701-11.
34. PLOU E, et al. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. Blood. 2008 Aug 15;112(4):1402-12.
35. RAMBALDI A, et al. Safety and efficacy of the maximum tolerated dose of givinostat in polycythemia vera: a two-part Phase Ib/II study. Leukemia. 2020 Aug;34(8):2234-2237.
36. RAMPAL R, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. Blood. 2014 May 29;123(22):e123-33.
37. SCOTT LM, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007 Feb 1;356(5):459-68.
38. SPIVAK JL, et al. Dois fenótipos clínicos na policitemia vera. *N Engl J Med*. 2014; 371(9):808-817.
39. THAPA B, et al. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-.
40. TIACCI E, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2018 May 31;131(22):2454-2465.
41. VANNUCCHI AM, et al. Ruxolitinibe versus terapia padrão para o tratamento da policitemia vera. N Engl J Med. 2015;372(5):426–35.
42. VENUGOPAL S, MASCARENHAS J. New therapies in myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol* 13 , 162 (2020).
43. VERSTOVSEK S, et al. Um estudo duplo-cego, controlado por placebo de ruxolitinib para mielofibrose. N Engl J Med. 2012;366(9):799–807.
44. WINGELHOFER B, et al. Implications of STAT3 and STAT5 signaling on gene regulation and chromatin remodeling in hematopoietic cancer. Leukemia. 2018 Aug;32(8):1713-1726.
45. YOON SY, WON, J-H The clinical role of interferon alpha in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Blood Research, v. 56, n. S1, p. S44–S50, 30 abr. 2021.