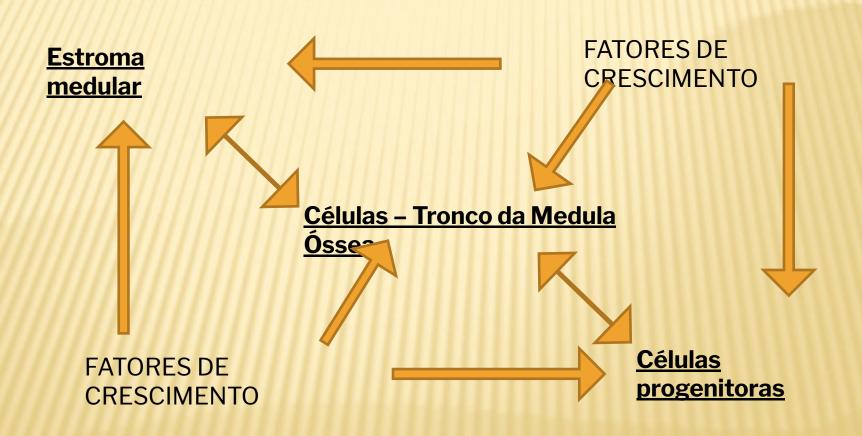
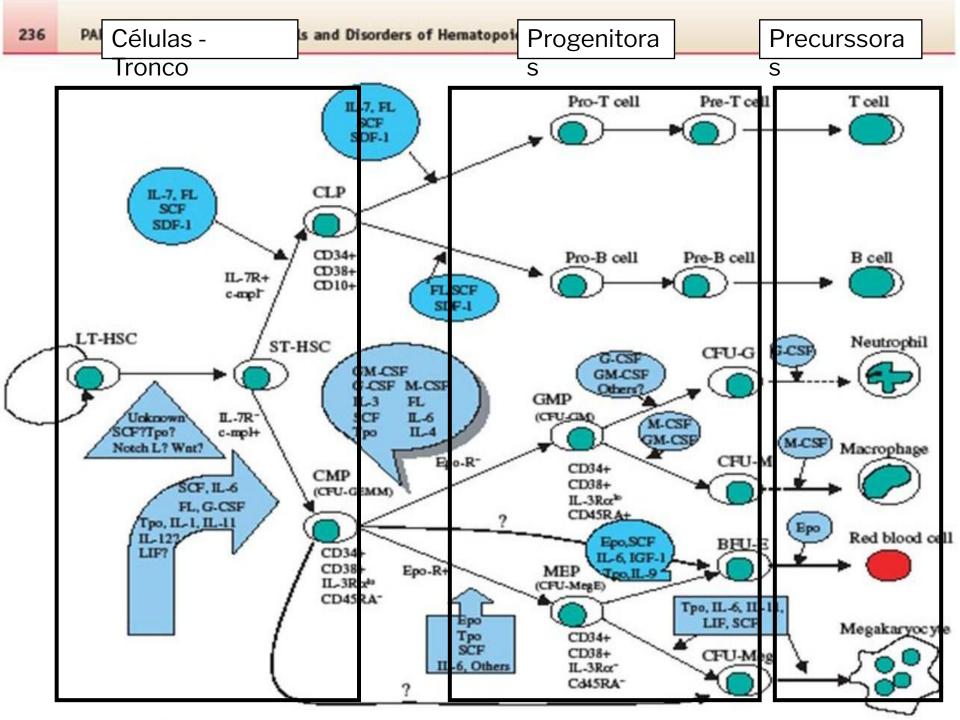
PROFESSOR: DR. LEONARDO ASSAD 5° PERÍODO – FACULDADE DE MEDICINA UFAC – 2022

#### HEMATOPOESE:

 Processo complexo, responsável pela produção dos elementos figurados do sangue

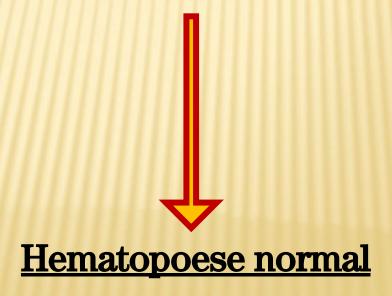




Disposição adequada

Nicho hematológico

Fatores de Crescimento x Fatores de Inibição



#### Fatores Reguladores de Hematopoese

São os fatores de crescimento, transcrição e inibição de hematopoese

Na maioria das vezes são glicoproteínas com peso variando em 21.000 a 90.000 Kd, podendo ser monomérico ou dimérico e produzidos por células estromais ou células hematopoéticas

Ligam-se a receptores com alteração da conformação do receptor levando a uma sequência complexa de eventos bioquímicos, gerando sinalização para o núcleo/citoplasma

Fatores de Crescimento: •EPO	Receptores:	Inbidores:
•GM-CSF •G-CSF •Trombopoetina •IL-2, IL-3, IL-6, IL 17, IL-11	•FLT3 •JAK-Stat (V671F) •CD55	•TGF-Beta •TNF – alfa •MIPI – Beta •Γ - IFN

#### **ERITROPOETINA**

- 193 aa
- **30.000 daltons**
- Regulada pelo Rim (CJG)

Importante: hipóxia!

Ptn de Von Hipel – Lindau

Receptor de membrana e internalização

Bloqueio da produção:

- Sepse
- Infiltração de medula óssea ( tumor sólido/hematológico)
- Perda renal
- Deficiência de ferro

Eritropoetina Recombinante:

- Muito similar a humana
- Várias indicações

Indicações:

- IRC
- Anemia na neoplasia
- Anemia e SIDA

#### Dose:

- 80 150µg/kg (pode chegar a 300)
- 3x/semana
- 4.000 U SC (ou IV) 3x/semana

Crescimento Mielóide

G-CSF GM-CSF

 Atuam na produção e diferenciação do setor granulocítico (predominio)

Maturação monocítica em doses maiores (GM-CSF)

 Diminuem o período de aplasia após quimioterapia mas, não diminuem a sobrevida da doença

Dose:

- 1 20μg/kg/dia (5μg/kg/dia) (G-CSF)
- 125 500µg/kg/m2/dia (GM-CSF)

Efeitos colaterais:

- Mal-estar
- Sintomas gripais
- Febre
- Extravasamento periférico
- Dor óssea

Crescimento trombopoético

IL-11Trombopoetina

# Atuam na maturação de plaquetas e megacariócitos

Dose:

25 – 50 μg/kg/dia

#### Efeitos adversos:

- Retenção de fluidos
- Sintomas cardíacos
- Taquicardia e palpitação

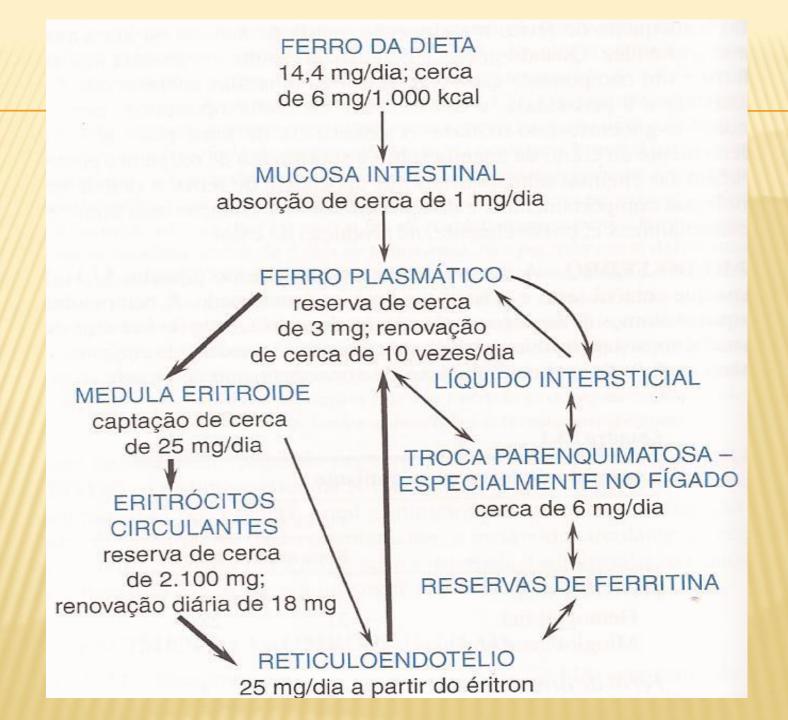
# <u>Fármacos utilizados no tratamento</u> <u>das Anemias</u> (<u>Ferropriva e Megaloblástica</u>)

#### Sais de Ferro

# Deficiência de ferro é a principal causa de anemia

Aonde se encontra o Ferro?

- Hemoglobina
- Mioglobina
- Enzimas
- Sistema reticuloendotelial/hepatócitos



O Ferro percorre um circuito fechado.

Transportadora do Ferro: tansferrina

Armazenadora de ferro: ferritina

Perda de ferro diária: culpa da ferritina!

Necessidade de Ferro diário:

- 1mg/dia (homem)
- 1,4 mg/dia (mulher)

Ferro HEME: disponível!!!!!

Deficiência de Ferro/Anemia ferropriva

Principal causa de anemia! Não é doença.... É consequência de uma doença!

Desequilíbrio entre ingestão x perdas

Geralmente: perdas maiores que a ingesta normal

Mulheres são mais sucetíveis Crianças pequenas

Princípios do tratamento:

- Tolerância
- Gravidade da anemia
- Causas

# Iniciar investigação para anemias logo!!!

#### Como tratar:

Reposição de ferro na dose de 200mg/dia (ferro elementar – 2 a 3mg/kg/dia)
Compostos diponíveis: sulfato ferroso, fumarato ferroso, gliconato ferroso

- Prevenção em grávidas: 15-30mg ferro/dia
  - Sempre tratar a causa
- Intoxicação por Ferro é rara (limite de tolerância elevado)

Efeitos colaterais:

Alteração de TGI

Ferro parenteral:

- Não é primeira opção
- Efeitos indesejáveis e até graves (anafilaxia)

#### Quando utilizar:

- Intolerância aos compostos orais
- Deficiência comprovada de absorção
  - Hemodiálise
  - Nutrição parenteral

Administração:

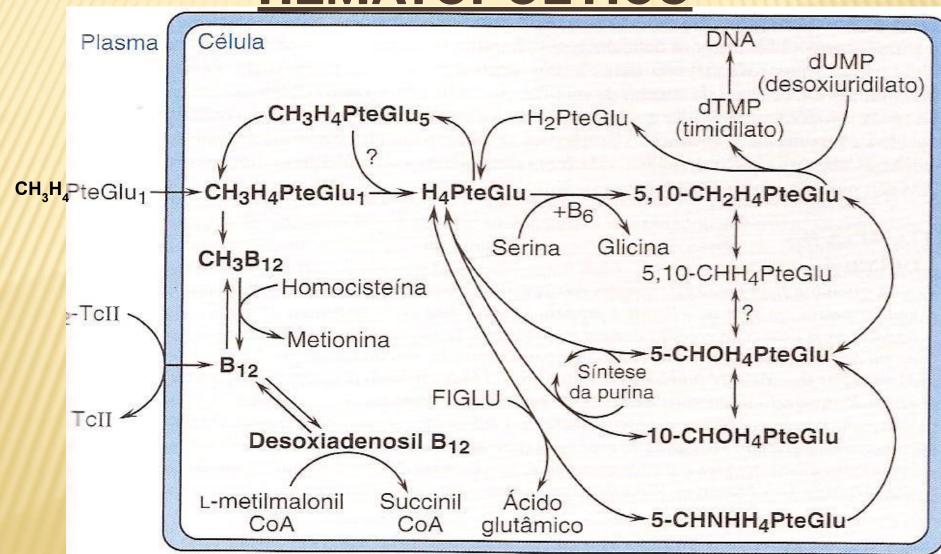
EV ou IM

Risco de anafilaxia. (teste?)

Deficiência de Cobre

<u>Sideroblástica</u>
(Dose de 50 – 500mg/dia)

#### Anemias Megaloblásticas



Vitamina B<sub>12</sub>

#### Fundamental para a síntese de purinas e pirimidinas

Qual a função:

 Captação de radical metil do metil-tetrahidrofolato que entrará no ciclo de produção de purinas (metilcobalamina)

 Papel importante no metabolismo de carboidratos e lipideos (desoxiadenosilcobalamina)

Absorção:

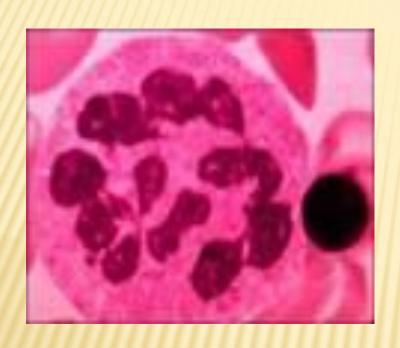
- Fator intrínseco (2,4µg/dia)
- Complexo R
- Captação no íleo
- Transcobalamina (I, II, III)
- Tecidos

Deficiência de B12:

- Aumento de homocisteínas
- Bloqueio na produção de DNA
- Lesão neurológica
- Não é doença, é causa

Quadro clínico:

- Anemia macrocítica (pancitopenia)
- Lesão neurológica: parestesia, confusão mental, convulsão

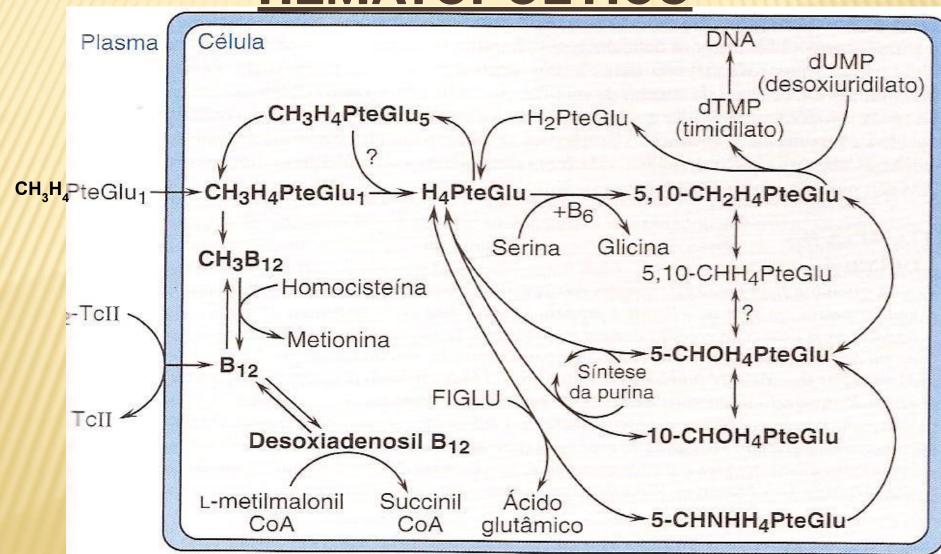




Tratamento:

- Encontrar a causa
- Reposição de Vitamina B<sub>12</sub> (específico)

#### Ácido fólico



Ingestão de poliglutamatos reduzidos

 Necessidade de uma pteroil-glutamil carboxipeptidase

Duodeno: diihidro-folato redutase

- Fígado tem importante papel: metila e reduz ativamente o folato
- Liberação na bile e recirculação do folato

Possui importante papel na síntese de DNA!

Ingestão diária: 400µg/dia

Importante na gestação

Deficiência de folato:

- Alteração de absorção duodenal
- Alteração hepática
- Aumento do catabolismo com renovção celular acentuada (hemólise)

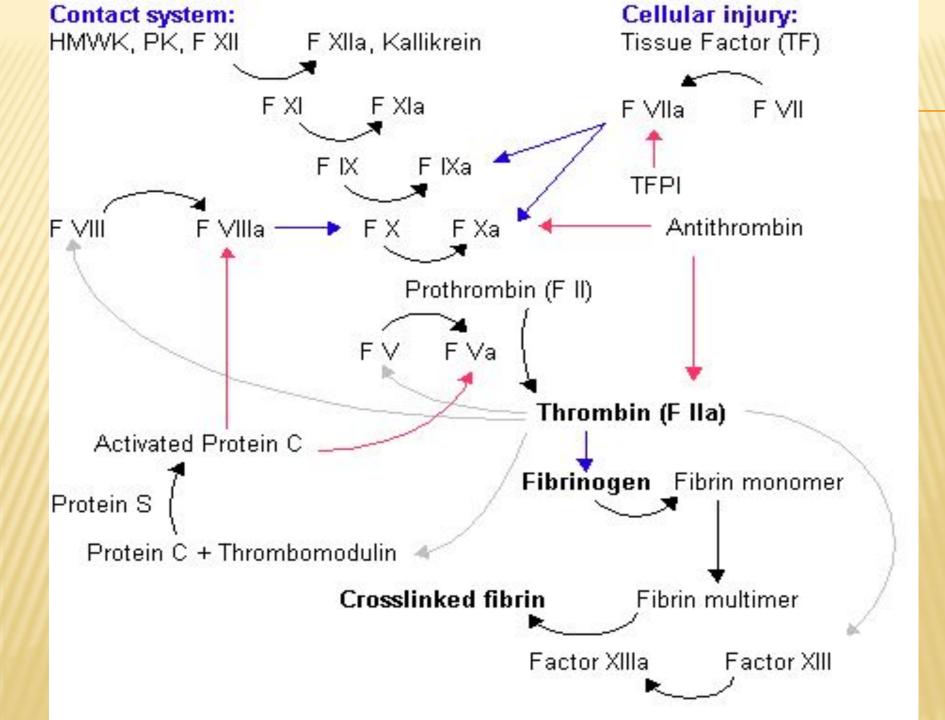
Quadro clínico:

- Similar ao da B12 (sem lesão neurológica)
- Aumento de homocisteína

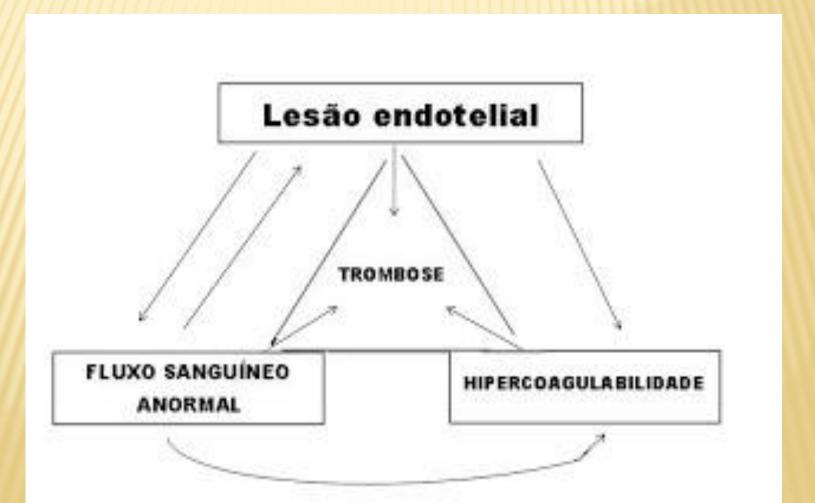
Tratamento:

- Descobrir a causa
- Reposição adequada (5mg/dia)
- Lembrar: reserva pequena

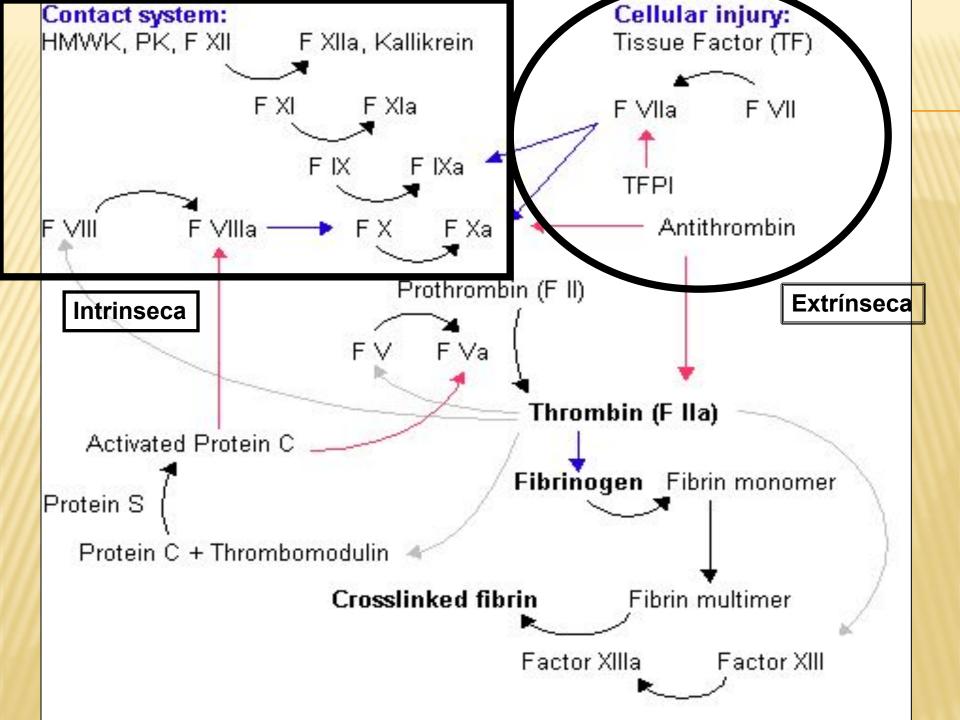
# Fármacos que atuam na Coagulação Sanguínea



TRÍADE DE VIRCHOW



- Via extrínseca
- Via intrínseca



- Anticoagulantes
  - Trombolíticos
- Antiplaquetários

#### Anticoagulantes

- Heparina:
- Glicosaminoglicana produzido nos mastócitos
- 750 1.000 kDa
- Fragmentados em pequenas porções nos grânulos dos mastócitos

Ação:

- Catalizador da ATIII
- Xa, IXa, trombina
- Atua também no fator VII e plaquetas

Indicação:

- Tratamento de trombose e embolia pulmonar
- Profilaxia de TVP/EPA

Table 1. The seven components of the Fast Hug approach

Table 1. The seven components of the fast mag approach	
Component	Consideration for Intensive Care Unit (ICU) Team
Feeding	Can the patient be fed orally, if not enterally? If not, should we start parenteral feeding?
Analgesia	The patient should not suffer pain, but excessive analgesia should be avoided
Sedation	The patient should not experience discomfort, but excessive sedation should be avoided; "calm, comfortable, collaborative" is typically the best level
Thromboembolic prevention	Should we give low-molecular-weight heparin or use mechanical adjuncts?
Head of the bed elevated	Optimally, 30° to 45°, unless contraindications (e.g., threatened cerebral perfusion pressure)
Stress Ulcer prophylaxis	Usually H2 antagonists; sometimes proton pump inhibitors
Glucose control	Within limits defined in each ICU

Administração:

- Infusão Venosa
- Ataque: 80U/kg/bôlus
- Manutenção: 18U/kg/hora

Monitoramento:

 Aferição regular do PTTa até 1,5 – 2,5/valor normal

- Heparinas de baixo peso:
- Enoxiparina, dalteparina, tinzaparina, nadroparina
- Inibição do Xa
- Mesmas indicações que heparina
- Dose: 1mg/kg/dia (12/12horas)

Complicações:

Sangramento

H.I.T.

H.I.T.

- Quadro grave! (0,5%)
- Ac contra complexo heparina/fator 4 plaquetário
- Tromboses disseminadas (venosas e arteriais)
- Suspender a heparina!! (definitivo)

- Lepirudina
- Bivalirudina
- Argatrobana
- Danaparóide
- Drotrecogina

Alternativas à Heparina

#### Anticoagulantes orais

Varfarina:

- Impede a corboxilação de fatores vitamina K – dependentes
- II, VII, IX, X e proteínas C e S
- Não atua nas enzimas carboxiladas previamente

#### Fígado:

- CYP2C9
- CYP1A2
- CYP2C19

#### Absorção:

- Oral: muito boa
- Dose inicial: 5 mg/dia
- Monitoramento via TAP, para alcançar
   INR entre 2-3
- Meia-vida 25-60 horas (ação: 2-5 dias)

$$INR = \left(\frac{TP_{teste}}{TP_{poolnormal}}\right)^{ISI}$$

Efeitos adversos:

- Sangramento
- Teratogenicidade
- TGI
- Alérgicas

Observar:

- Hepatopatias
- Uso de antibióticos e infecções
- Dieta
- Drogas hepatotóxicas
- **ICC**
- Hipermetabolismo

Outras medicações:

- Ximelagatrana
- Femprocumona
- Acenocumarol

#### ORIGINAL ARTICLE

Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison

| Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2011) 36, 111–124

journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2011) 36, 111-12

Y. K. Loke and C. S. Kwok

#### Características dos novos anticoagulantes

	Warfarin	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran etexilate
Target	Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) (reducing the functional levels of vitamin K dependent coagulation factors)	Factor Xa	Factor Xa	Thrombin
Prodrug	No	No	No (	Yes
Bioavailability	> 95%	> 80%	> 50%	~ 6%
T (max)	72-96 h	2.5-4 h	3 h	2 h
Half-life	40 h	5-9 h healthy, 9-13 h elderly	8-15 h	14-17 h
Monitoring	INR-adjusted	Not needed	Not needed	Not needed
Administration	Once daily	Once or twice daily	Twice daily	Once or twice daily
Metabolism and elimination	CYP 2C9, 3A4, 1A2	CYP3A4; 66% renal, 33% fecal	CYP3A4; 75% fecal, 25% renal	80% renal, 20% fecal
Drug Interactions	CYP 2C9, 1A2, and 3A4	Potent CYP 3A4 inhibitors and P-gp inhibitors	Potent CYP 3A4 inhibitors and P-gp inhibitors	P-gp inhibitors

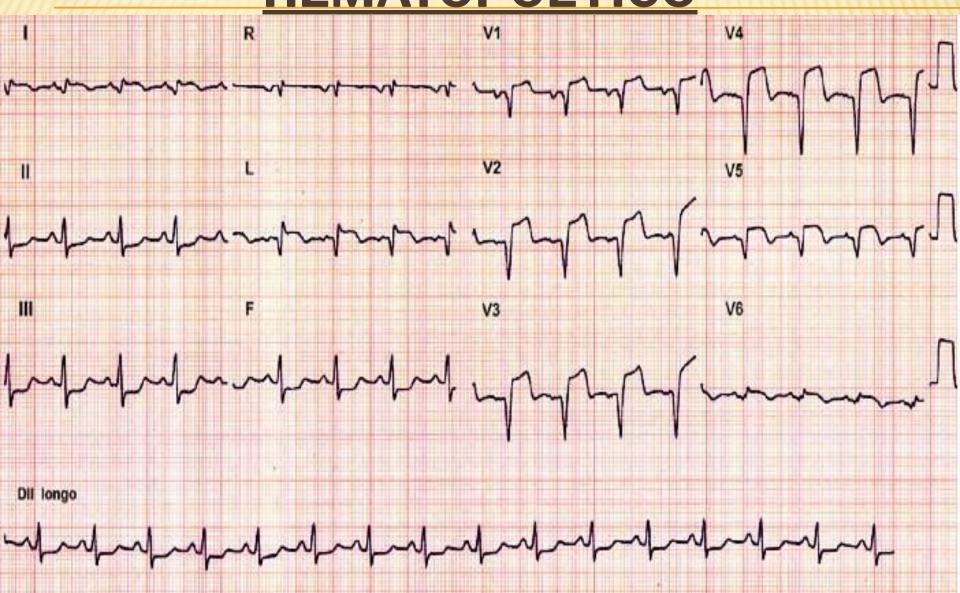
#### Fibrinolíticos

- Plasminogênio
- Glicoproteina que tem grande afinidade pela trombina

- α<sub>2</sub> Antiplasmina
- Inibidor e controlador de fibrinólise por inibição de plasmina

Ativador do plasminogênio tecidual:

- Ativador potente quando ligado a fibrina.
- Potente trombolítico
- Alteplase, reteplase, tenecteplase
- Dose: 15mg 50mg (30min) 35mg (1hora)



Estreptoquinase

- Atua no plasminogênio liberando plasmina livre
- Potente trombolítico
- hipotensão

Efeito adverso:

SANGRAMENTO!

Tabela 5.4.1 - Contraindicação aos fibrinolíticos

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas	
Qualquer sangramento intracraniano	História de AVC isquêmico > 3 meses ou patologias intracranianas não listadas nas contraindicações	
AVC isquêmico nos últimos três meses	Gravidez	
Dano ou neoplasia no sistema nervoso central	Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior o INR maior o risco de sangramento	
Trauma significante na cabeça ou rosto nos últimos três meses	Sangramento interno recente < 2-4 semanas	
Sangramento ativo ou diástese hemorrágica (exceto menstruação)	Resssuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10 min) ou cirurgia < 3 semanas	
Qualquer lesão vascular cerebral conhecida (malformação arteriovenosa)	Hipertensão arterial não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg)	
Suspeita de dissecção de aorta	Punções não compressíveis	
	História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada	
	Úlcera péptica ativa	
	Exposição prévia a SK (mais de 5 dias) ou reação alérgica prévia	

AVC – acidente vascular cerebral; SK – estreptoquinase. Devem ser vistas como um aconselhamento à decisão clínica e não podem ser consideradas definitivas ou completas. \*Adaptado de Goodman<sup>294</sup>.

# INIBIDORES DA FIBRINÓLISE

Ácido Aminocapróico

- Bloqueia a ação da plasmina com a fibrina
- Bloqueio permanente
- Ataque de 5,0 gramas EV e depois 1,0 grama EV/hora

#### Fármacos Antiplaquetários

Aspirina

Inibe o tromboxano A2 (COX1): permanente

Doses: 50 – 320mg /dia (200mg)

Lembrar: AINE

Ticlopidina

 Inibição da P2Y<sub>12</sub>: aumenta níveis de AMP cíclico – diminui a atividade plaquetária

Dose: 250mg 12/12 horas

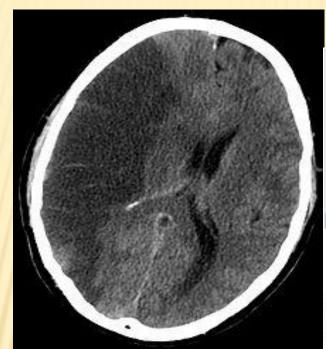
Clopidogrel:

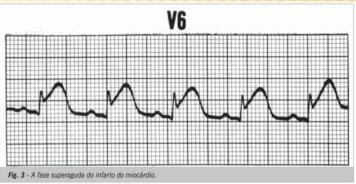
- Inicio lento
- Perfil igual a Ticlopidina
- Dose: 75mg/dia (Ataque: 300mg)

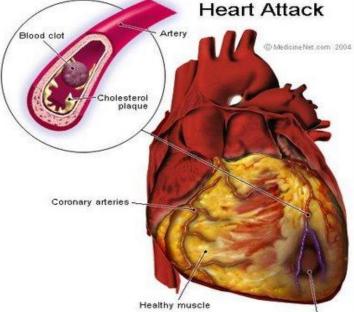
Indicação:

- Doenças vasculares: DM, HAS, coronariopatia, AVE
- Relacionam-se a aumento de sobrevida

Lesões Vasculares







Dying muscle



Efeitos colaterais:

- Sangramento
- Leucopenia e trombocitopenia (ticlopidina)
- PTT

#### <u>Inibidores da Glicoproteína</u> <u>Ilb/Illa</u>

- São receptores para ao Fibrinogênio e von Willebrand.
- Ativação plaquetária e fixação plaquetária

#### Drogas:

- Aciximabe (Ac monoclonal)
- Eptifibatida
- Tirofibana

Efeitos adversos:

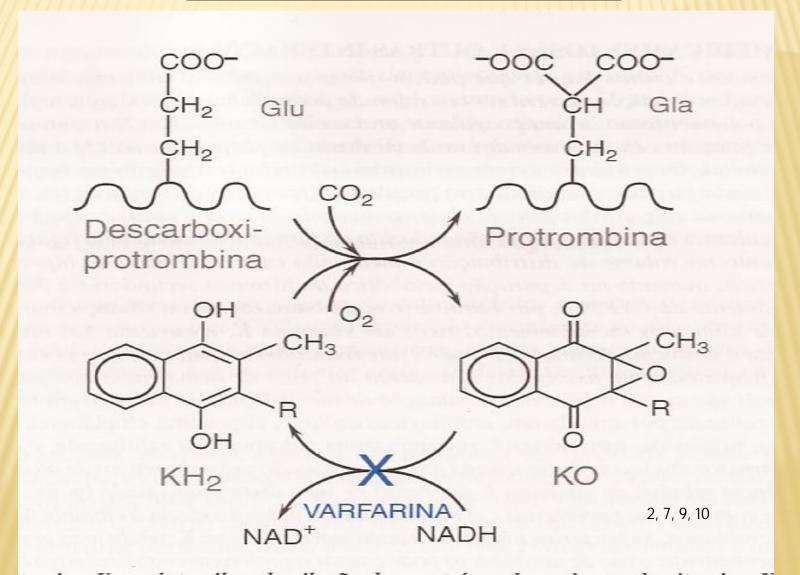
Sangramento

- Aciximabe
- 0,25µg/kg bolus, 0,125µg/kg/min em 12 horas

- Eptifibatida
- 180μg/kg bolus, 2μg/kg/min 96 horas

- Tirofibana
  - 0,4µg/kg/min em 30 minutos, depois 0,1 µg/kg/min 12 a 24 horas

#### Vitamina K



- Atuação:
- Carboxização dos fatores de coagulação

- Ossificação
- (teratogênico)

Absorção:

- Filoquinonas e menaquinonas
- Íleo terminal (bactérias/bile)

Vasos linfáticos: quilomicrons/triglicerídeos

Causas de deficiência:

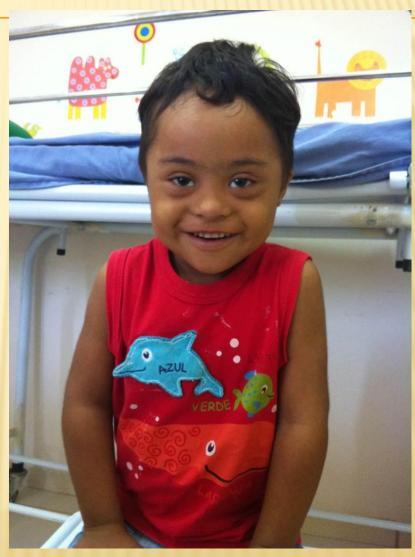
- Ingestão inadequada
- Recém nascido
- Absorção ruim
- Bile
- Drogas

Tratamento:

- Identificar a causa
- Vitamina K injetável: IM/SC.
- Administração EV: anafilaxia









Obrigado!!!
Mesmo!!!!

