



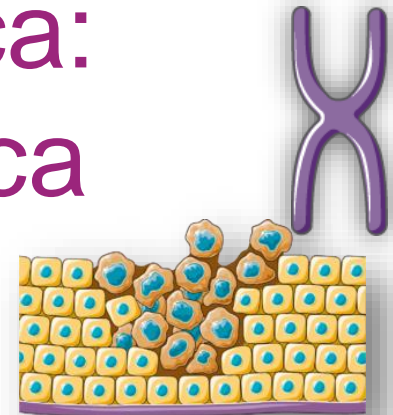
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial – PET Farmácia
Tutora: Prof. Dra. Leônia Maria Batista



Síndrome Mielodisplásica: Compreensão Epigenética

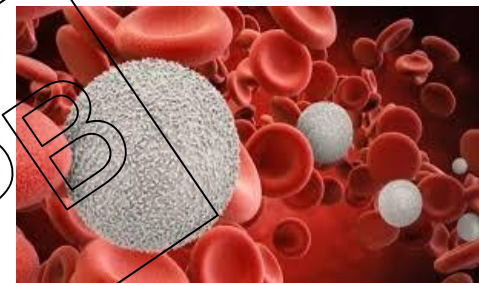
Letícia Augusta Schmidt da Costa Miranda

João Pessoa-PB
2020





- ❖ Síndrome mielodisplásica → desordem da célula-tronco hematopoiética caracterizada pela displasia em uma ou mais linhagens e pela hematopoese ineficaz
- ❖ Proliferação e a apoptose simultâneas de células hematopoiéticas
- ❖ Se não tratada → progredir a ponto de os blastos leucêmicos tomarem conta da medula → leucemia mieloide aguda



www.oncologialondrina.com.br

Classificação

Primária

Secundária



Classificação

- ❖ **D46** Síndrome mielodisplásica
- ❖ **D46.0** Anemia refratária s/sideroblastos
- ❖ **D46.1** Anemia refratária c/sideroblastos
- ❖ **D46.2** Anemia refratária c/excesso de blastos

Tabela 16.4 IPSS-R categorias/escores de risco prognóstico e evolução clínica. Tempo de evolução para LMA de 25% dos casos. Fonte: baseada em Greenberg PL., Tuechler H., Schwanz J et al. (2012) *Blood* 120: 2454-65.

Categoria de risco	Escore de risco	Sobrevida mediana (anos)	Tempo mediano de evolução para LMA em 25% dos casos (anos)
Muito baixo	≤ 1,5	8,8	Não alcançado
Baixo	> 1,5-3	5,3	10,8
Intermediário	> 3-4,5	3,0	3,2
Alto	> 4,5-6	1,6	1,4
Muito alto	> 6	0,8	0,73



Idade média 65 anos

Predomínio do sexo masculino

1,3 – 5/ 100.000 → população geral

36/ 100.000 → 80 anos

EUA 5,3 e 13,1/100.000

Europa 3,2-4,1/100.000

**40% → leucemia
30% → óbito**

Aumento na população infantil



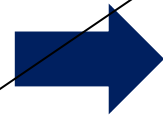
www.conteudos.xpi.com.br

www.pinterest.com.br



Diversos fatores atrelados

1/3 dos pacientes



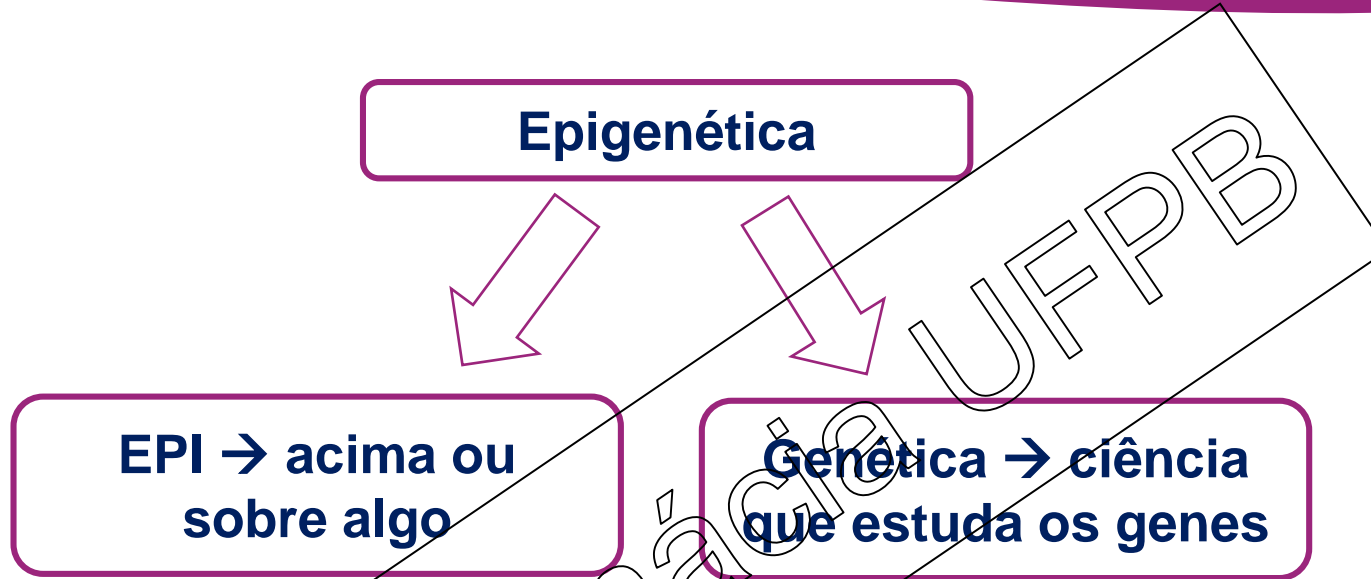
**Metilação do regulador do ciclo celular
p15/INK4B**

35% dos pacientes



**Mutações das TET2 (Metilação do
DNA), modificação de cromatina
(ASXL1 e EZH2)**

PET Farmácia UFPB

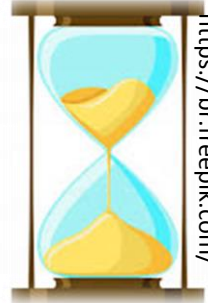


- ❖ Estudar as mudanças herdadas nas funções dos genes, mas que não alteram as sequências de bases nucleotídicas da molécula de DNA
- ❖ São herdáveis pela mitose e ao longo das gerações.



Histórico

- ❖ Acreditavam que características expressas (fenótipo) → explicadas somente pela sequência de bases do DNA
- ❖ Esse entendimento não era capaz de explicar as diferenças fenotípicas entre gêmeos monozigóticos



<https://br.freepik.com/>

Sec. XX



Foi proposto pelo biólogo Conrad Waddington, o termo Epigenética

Aplicações na
perícia

Evolução das
espécies

Biomarcadores de
diagnóstico e
prognóstico

Compreensão da
fisiopatologia

Plasticidade
neuronal

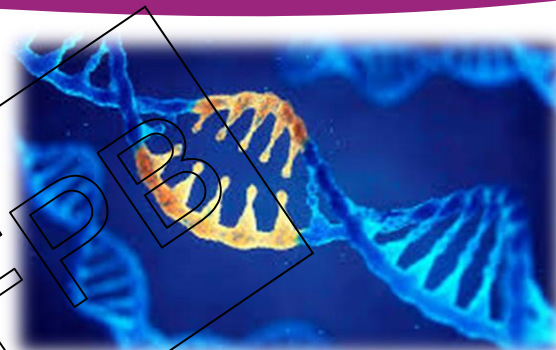


Alterações epigenéticas

Modificação de
histonas

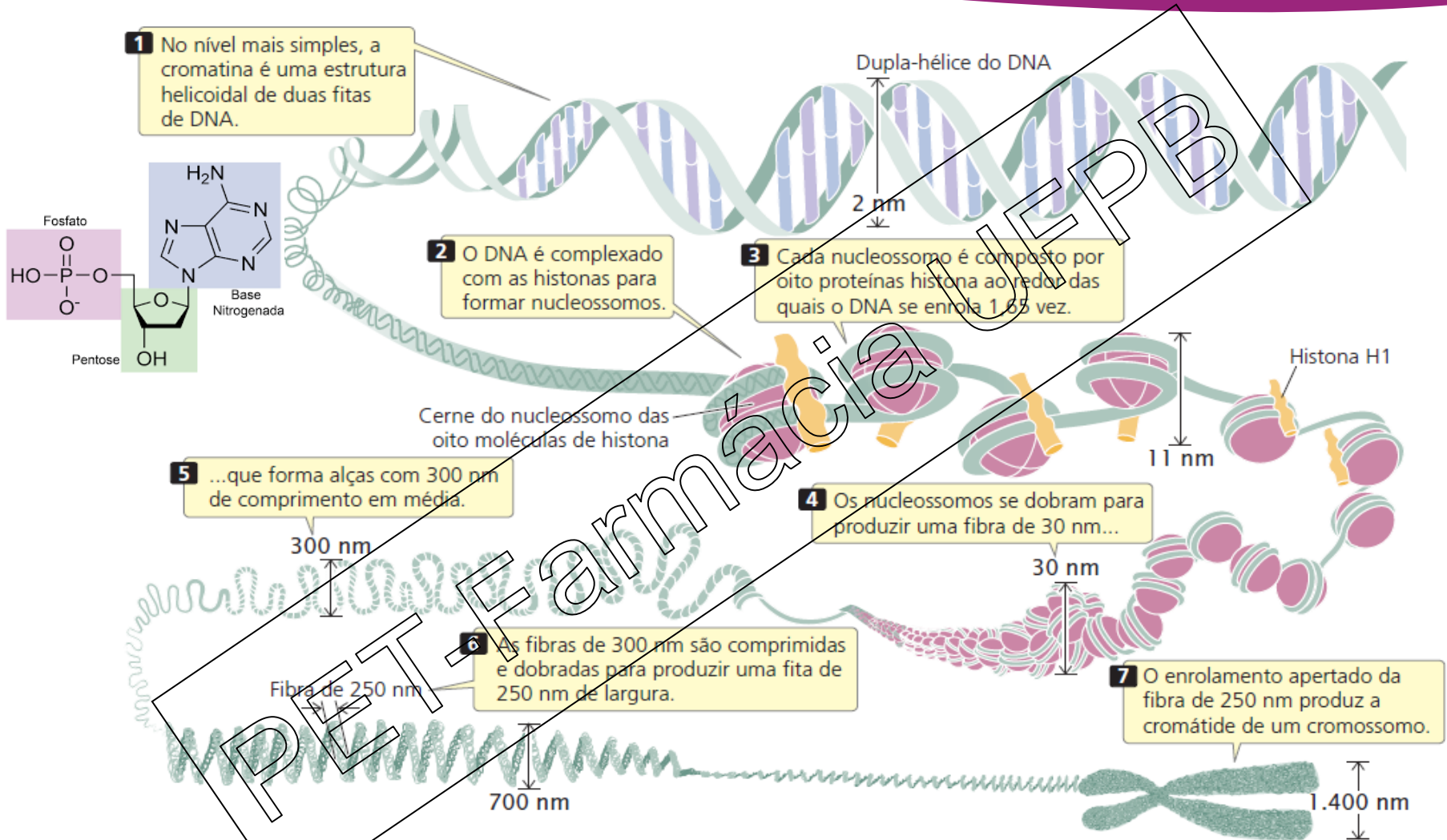
Metilação do DNA

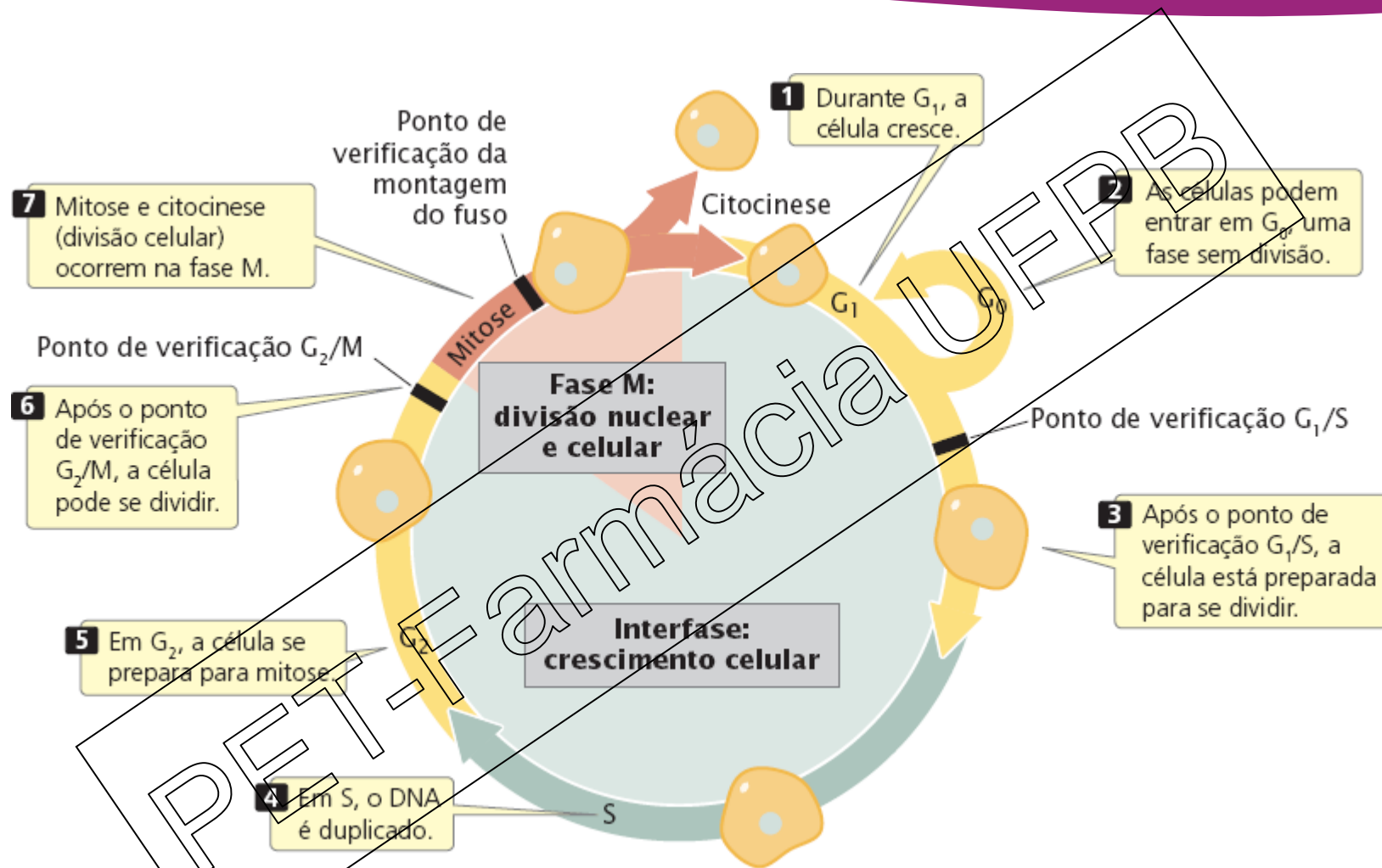
RNA não
codificadores



<https://www.abrale.org.br/revista-online>

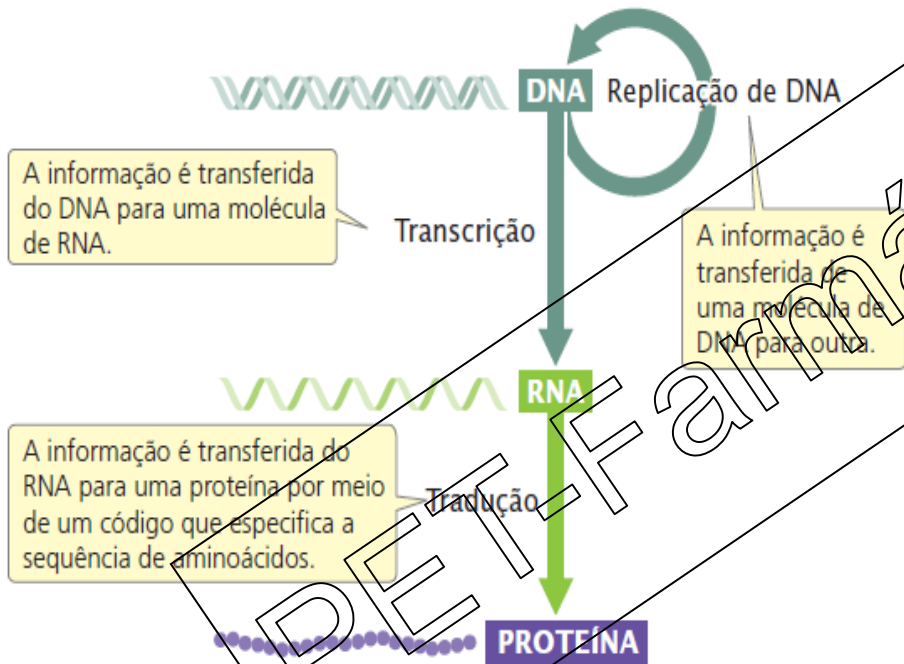
PET-Farmácia UFPEB







Replicação



- ❖ A helicase para desenrolar o DNA
- ❖ As proteínas ligadoras de fita única para proteger as fitas de nucleotídeos e evitar a formação de estruturas secundárias.
- ❖ A topoisomerase girase para remover a fita à frente da forquilha de replicação.
- ❖ A primase fragmento de DNA
- ❖ A DNA polimerase para sintetizar a fita líder e fita tardia de nucleotídeos



Transcrição

- ❖ **Iniciação** → aparato da transcrição se encaixa no promotor e inicia a síntese de RNA
- ❖ **Alongamento** → DNA é inserido na RNA polimerase → RNA crescente
- ❖ **Término** → a identificação da extremidade final e separação da molécula de RNA do molde de DNA

RNA
Ribossômico

RNA
mensageiro

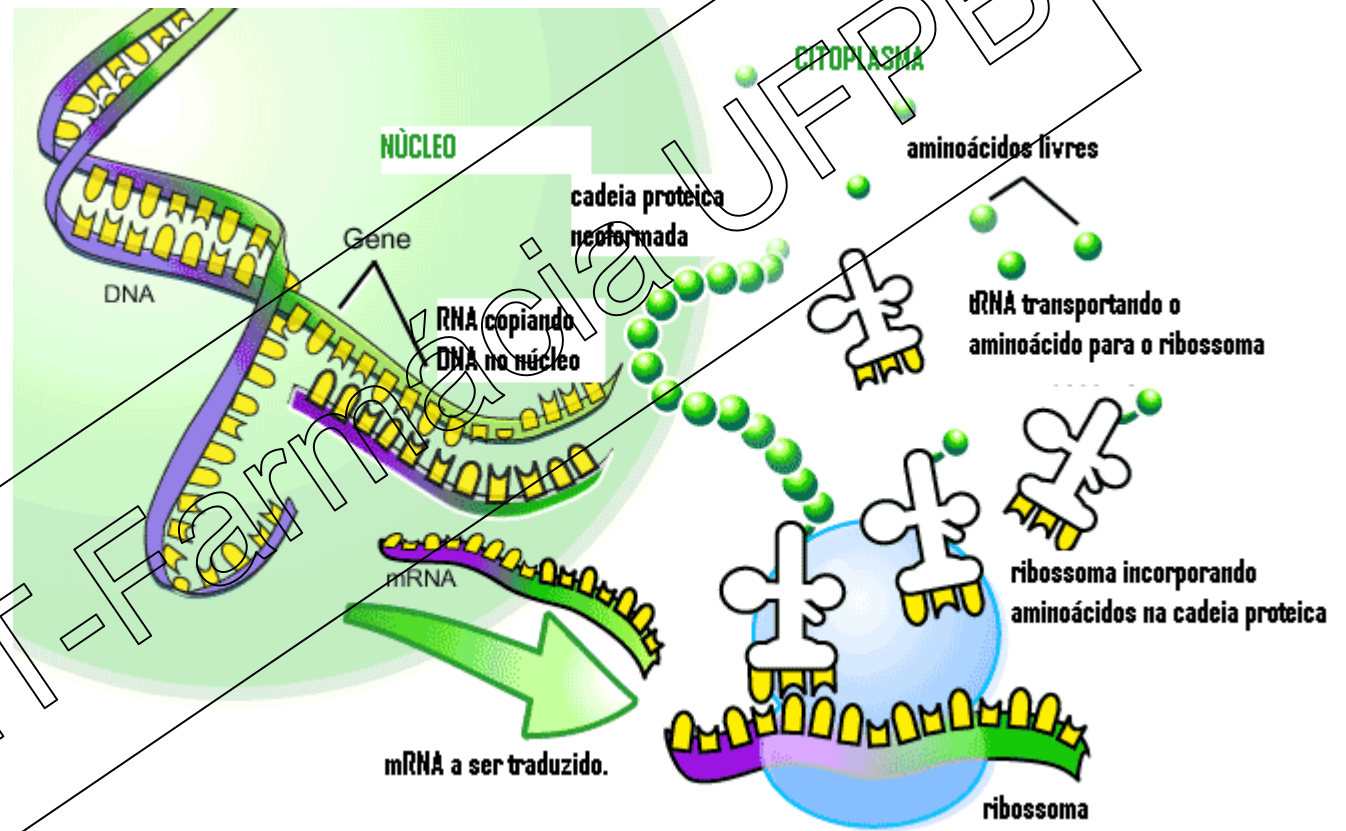
RNA
transportador

Micro RNA

RNA não codificante
→ moléculas reguladoras →
inibem a tradução → células
normais e tumorais



Tradução

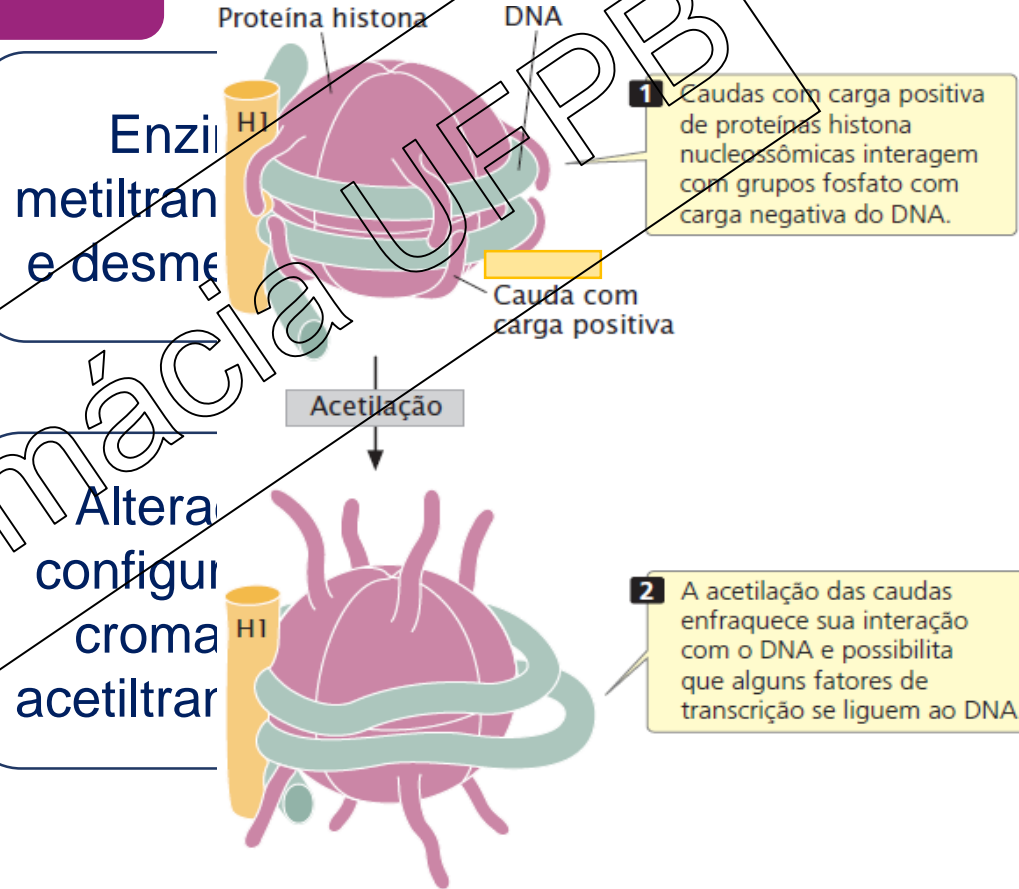




Modificações de Histonas

Adição de grupo metila

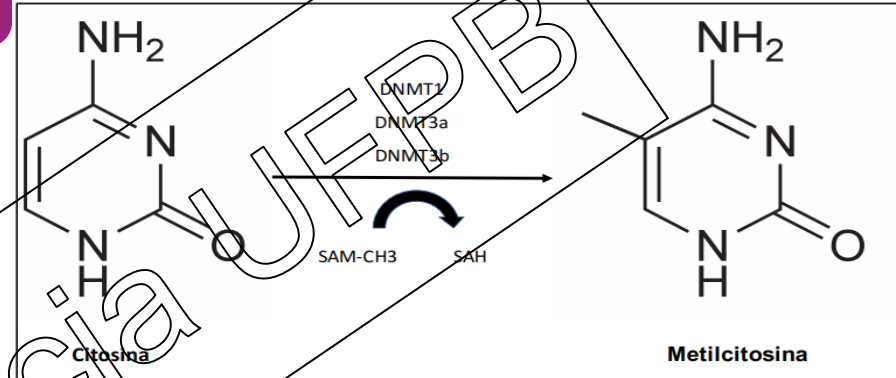
Adição de grupo acetila



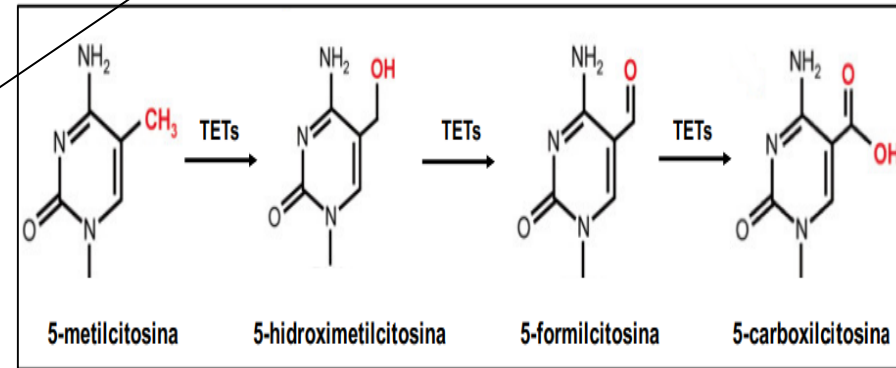


Metilação do DNA

- ❖ Bases citosina que estão imediatamente adjacentes aos nucleotídios guanina, chamados de dinucleotídios CpG
- ❖ Ihas CpG → encontradas próximo dos sítios de início de transcrição
- ❖ Inibe a ligação de fatores de transcrição
- ❖ Atrai as enzimas histona desacetilase, que removem os grupos acetila



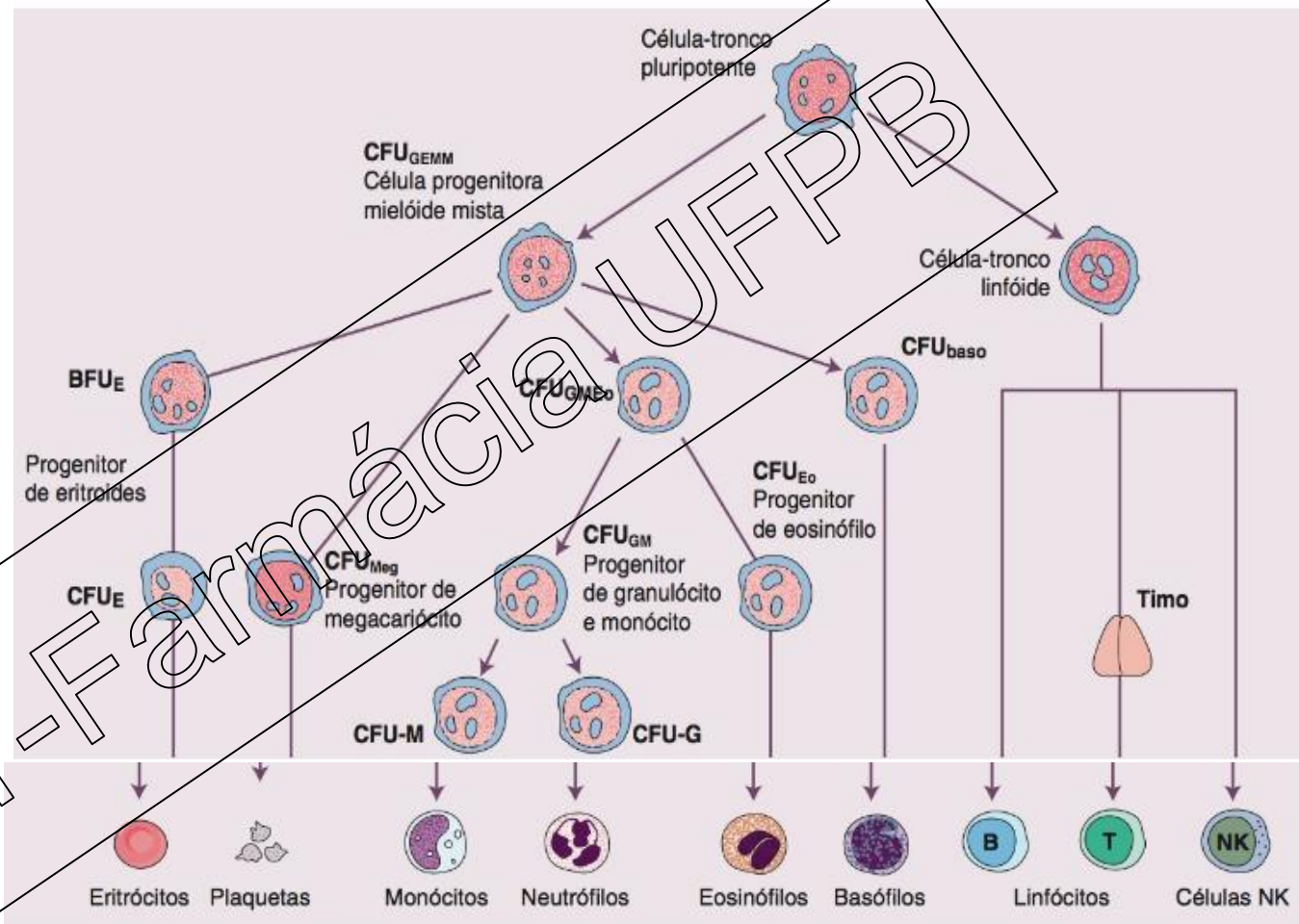
(YONAMINE, C. Y, 2017)



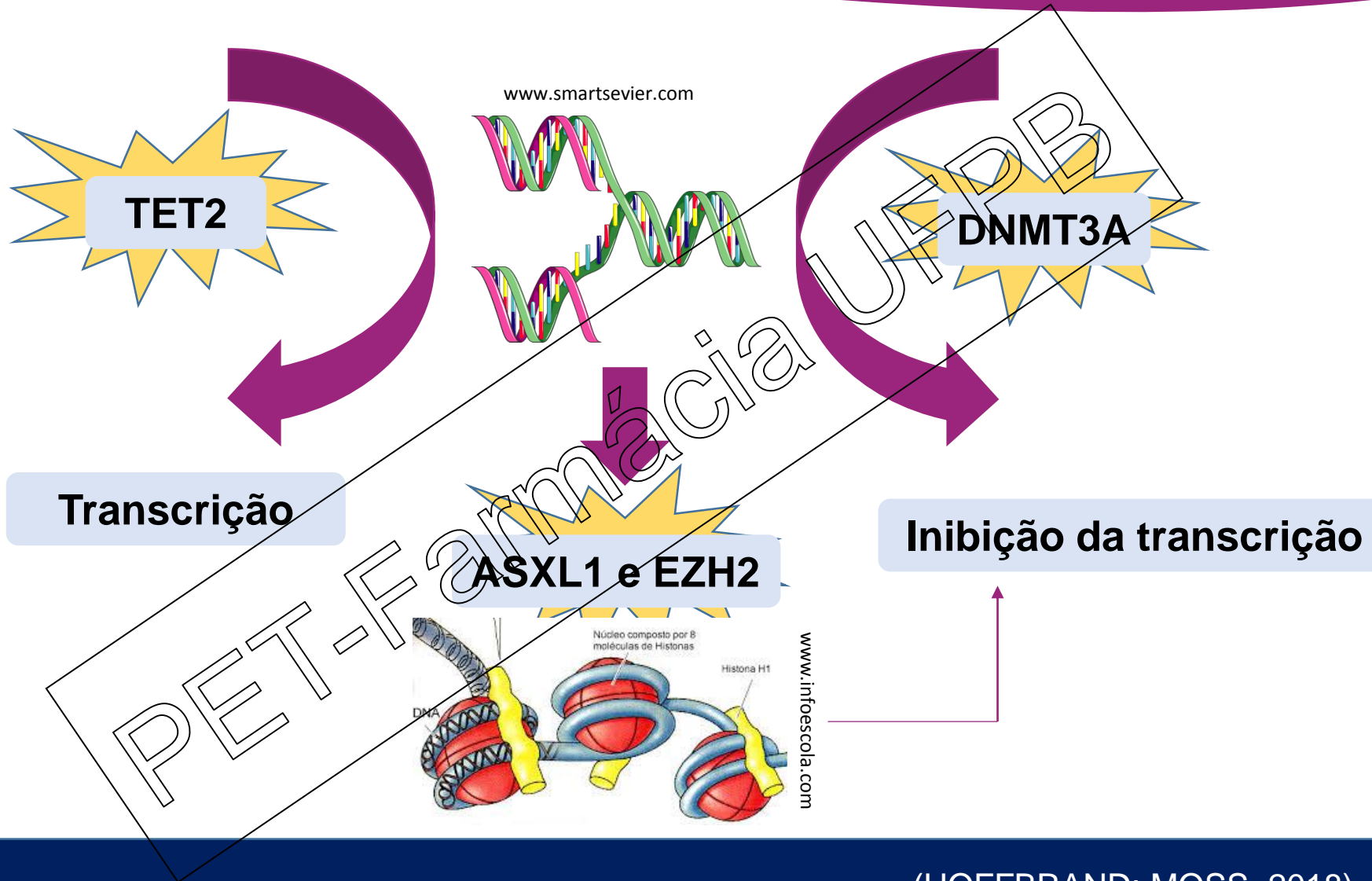
(YONAMINE, C. Y, 2017; PEREIRA, I. T, 2014).



Hematopoese

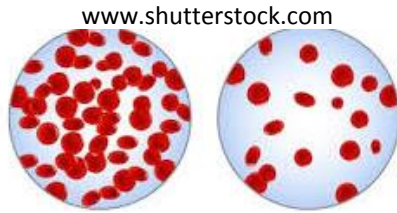


PET-Farmácia UFPE





Anemia



Hematomas

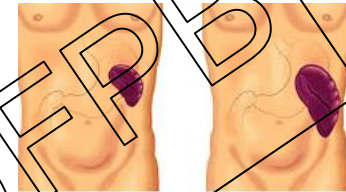


Epistaxe



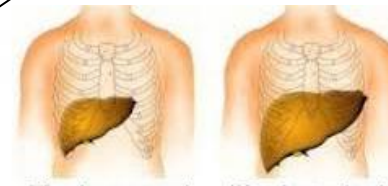
www.guilhermeguerra.med.br

Esplenomegalia



www.tuasaude.com

Hepatomegalia

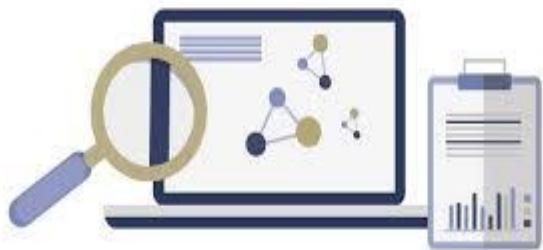


br.pinterest.com

Infecções



www.cdralagoas.com.br



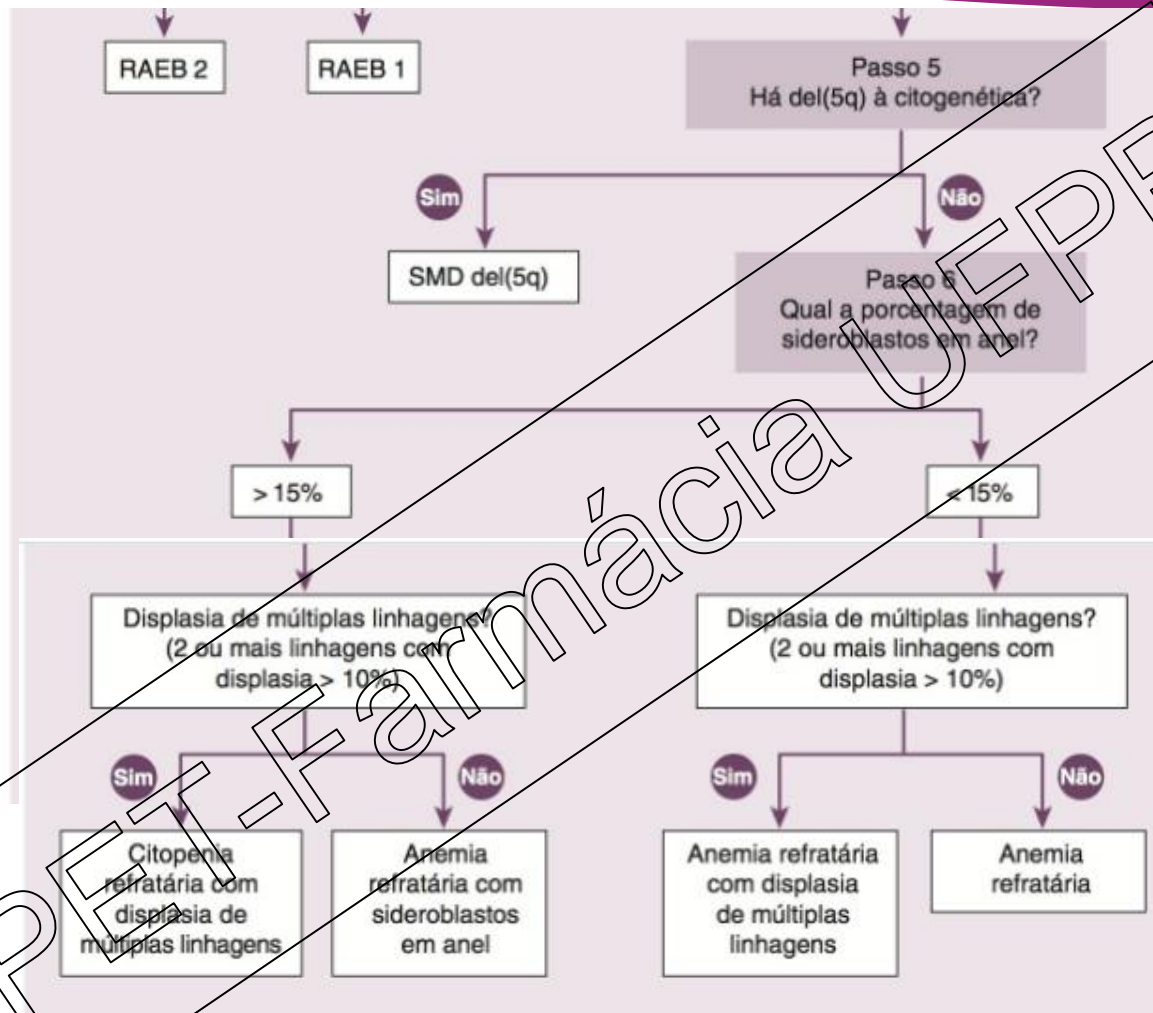
Hemograma

Mielograma

Imunofenotipagem

PCR

PET-Farmácia UFPE

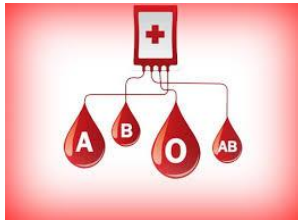




Não farmacológico

Transfusão

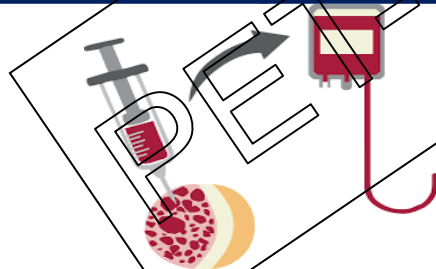
pt.vecteezy.com



Transplante de células tronco

Pacientes jovens

www.inca.gov.br



Farmacológico





Farmacológico

Fator estimulante de
colônias granulócitos

Granulocitopenia

Mimético da trombopoietina

Trombocitopenia

Talidomida

Eritropoetina

Anemia

Antibióticos

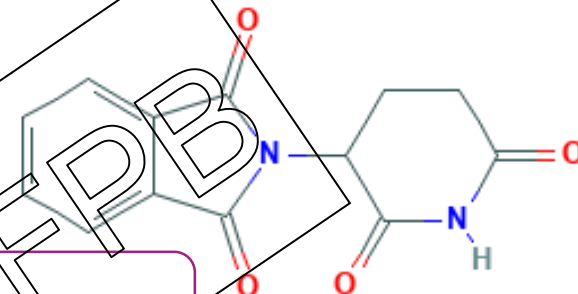
Infecção

Quimioterapia



Talidomida

www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov



- ❖ (3-ftalimidoglutarimida)
- ❖ A talidomida é um derivado do ácido glutâmico e estruturalmente contém dois anéis amida
- ❖ Mistura equivalente dos isômeros S(-) e R(-) que se interconvertem rapidamente em condições fisiológicas
- ❖ O enantiômero S está relacionado com os efeitos teratogênicos da talidomida
- ❖ O enantiômero R é responsável pelas propriedades farmacológicas



Talidomida

- ❖ Via de administração: oral
- ❖ Forma farmacêutica: comprimido
- ❖ Posologia:
- ❖ Efeitos adversos
 - ✓ Teratogenicidade
 - ✓ Neuropatia periférica
 - ✓ Constipação
 - ✓ Sonolência
 - ✓ Erupções cutâneas

4 semanas (100 a 200 mg/dia) dose única

Doses acima de 200 mg devem ser divididas (AR)

Tempo de resposta → 12 a 16 semanas

coracaoevada.com.br





Talidomida

Mecanismo de ação

- ❖ O exato mecanismo de ação da talidomida ainda não é conhecido



TNF



IL-12



CD8

Interações



Ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, barbitúricos, antidepressivos tricíclicos e álcool. Além disso, medicamentos que resultem em bradicardia devem ser evitados

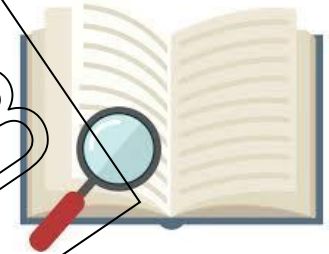


Quimioterapia

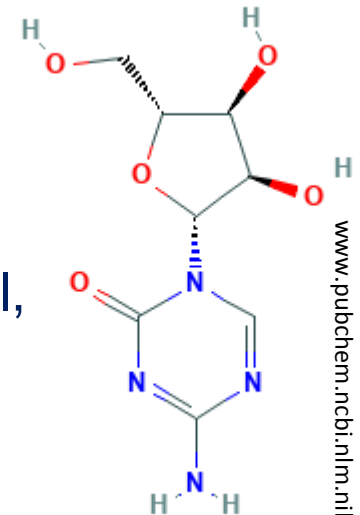
Nota técnica N° 959/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS

Azacitidina

- ❖ Classe: Antineoplásico
- ❖ Agente: hipometilante do DNA
- ❖ Princípio Ativo: azacitidina
- ❖ Nome comercial: Vidaza®
- ❖ Apresentação: Pó liofilizado para suspensão injetável, 100 mg/frasco
- ❖ Detentor do registro: UNITED MEDICAL LTDA
- ❖ Biodisponibilidade: 89%
- ❖ Excreção: **renal** e fecal



www.ai.sp.gov.br



www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov



Azacitidina

Posologia

- ❖ A dose inicial recomendada 75 mg/m² por via subcutânea diariamente, durante sete dias. Os pacientes devem ser pré-medicados para náusea e vômitos
- ❖ Aumento da dose 100 mg/m² → 4 a 6 ciclos
- ❖ Contagens sanguíneas completas devem ser realizadas

Efeitos adversos

- ❖ Hepatotóxico, náusea, anemia, trombocitopenia, vômitos, leucopenia, diarreia, fadiga, **leucopenia, trombocitopenia, neutropenia**

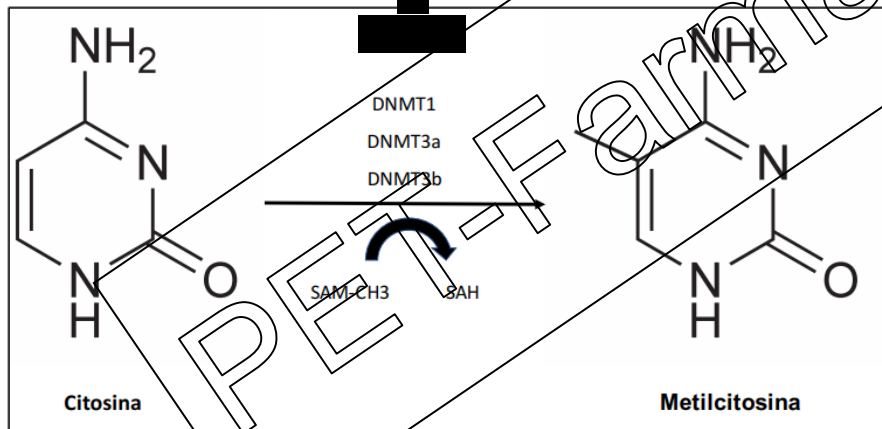
Descontinuação



Azacitidina

Mecanismo de ação

Azacitidina



hipometilação dos dinucleotídeos CpG nas regiões promotoras de genes → reativação daqueles silenciados → codificarem supressores tumorais ou promotores de uma diferenciação celular saudável



Azacitidina

Evidências clínicas

- ❖ Força de recomendação: Classe IIa
- ✓ Recomendada, na maioria dos casos. O teste ou tratamento dado é geralmente considerado útil e é indicado na maioria dos casos
- ❖ Força de evidência: Categoria B
- ✓ Dados derivados de: Meta-análises de ensaios clínicos randomizados com conclusões contraditórias em relação às orientações e graus de resultados entre indivíduos estudos. Ensaios clínicos randomizados que envolveram um pequeno número de pacientes. Estudos não randomizados



www.ortodontiadescomplicada.com.br



www.pt.vecteezy.com



- ❖ **Talidomida** → Anexo III da Resolução nº 11, de 22 de março de 2011
- ❖ A prescrição de medicamentos à base de talidomida deve ser realizada por meio de Notificação de Receita de Talidomida acompanhada do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento
- ❖ Alertar quanto a proibição do uso em gestantes e esclarecer os riscos a mulheres de idade fértil
- ❖ **Azacitidina** → checar o armazenamento correto → por até 1 hora a 25°C ou por até 22 horas entre 2°C e 8°C
- ❖ Esclarecer sobre os possíveis efeitos adversos a terapia utilizada



- ❖ **Epigenética compreende um campo vasto de estudo, tanto como forma de compreensão das doenças ou como método de diagnóstico**
- ❖ **A síndrome mielodisplásica é um doença bastante grave, sendo um fator relacionado ao aparecimento da leucemia**
- ❖ **Existe um escassez de dados epidemiológicos**
- ❖ **O fármaco azacitidina é uma escolha terapêutica eficaz e segura**
- ❖ **O farmacêutico está inserido desde o processo de diagnóstico laboratorial dessa doença até ao cuidado na hora da dispensação**



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial – PET Farmácia
Tutora: Prof. Dra. Leônia Maria Batista



Síndrome mielodisplásica: compreensão epigenética

leticiaschmidt99@gmail.com

João Pessoa-PB
2020

