

Uso clínico de fatores de crescimento hematopoiéticos

[Brunna Rafaela do Amaral Azevedo](#)¹

Resumo: Fatores de crescimento hematopoiéticos são um grupo de hormônios glicoprotéicos, responsáveis por estimular a produção de células sanguíneas na medula óssea, além de realizar a regulação, proliferação e diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas. Atualmente, muitas condições clínicas causam impactos negativos na produção e manutenção deste processo, então diferentes fármacos foram criados a partir de tecnologia recombinante para gerar tratamentos alternativos que simulam a produção original desses fatores, retornando aos valores basais necessários para manter o organismo funcionando em condições ideais.

Palavras-chave: hematopoiese, fatores de crescimento, α -epoetina, α -darbepoetina, filgrastim, sargramostim, oprelvecina, romiplostim.

Abstract: Hematopoietic growth factors are a group of glycoprotein hormones responsible for stimulating the production of blood cells in the bone marrow, in addition to regulating, proliferating and differentiating hematopoietic progenitor cells. Currently, many clinical conditions cause negative impacts on the production and maintenance of this process, so different drugs were created from recombinant technology to generate alternative treatments that simulate the original production of these factors, returning to the basal values necessary to keep the organism functioning in ideal conditions.

Keywords: hematopoiesis, growth factors, α -epoetin, α -darbepoetin, filgrastim, sargramostim, oprelvekin, romiplostim.

I. INTRODUÇÃO

O sangue é considerado a parte líquida do organismo que circula dentro de um sistema fechado que é chamado de aparelho circulatório. É constituído principalmente por plasma, que possui proteínas, sais e diversos compostos orgânicos em sua composição e células sanguíneas, que são divididas em três grandes grupos: eritrócitos, ou células vermelhas, leucócitos, ou células brancas e plaquetas, também conhecidas como trombócitos. (ZAGO, 2013).

Todas as células do sangue são originadas por um progenitor em comum, a Célula Tronco Hematopoiética (CTHs), que estão presentes na medula óssea (MO). As CTHs são as responsáveis por dar origem às linhagens hematopoiéticas, conhecidas como: eritróide, mielóide e linfóides. (HOFFBRAND, 2019). A hematopoese é um conjunto de eventos oriundos da estimulação dos fatores hematopoiéticos que envolve três funções fisiológicas: auto-manutenção do pool das CTHs, geração e manutenção do pool de uma linhagem celular e proliferação e diferenciação dessas células antes de migrarem para a corrente sanguínea. (ZAGO, 2013).

A medula óssea possui dois compartimentos, o vascular e o hematopoiético. O primeiro é composto pelas veias e artérias, enquanto o segundo é formado pelo estroma e tecido reticular. Há dois tipos de medula óssea: a medula vermelha, responsável pela produção das células sanguíneas da infância até a maioridade e a medula amarela, cujo osso que não produz sangue são preenchidos por tecido adiposo, geralmente a partir dos 60 anos. Em idade mais avançada, o tecido adiposo é substituído por tecido conjuntivo denso, processo que alguns autores denominam de medula cinzenta. (VIVAS, 2017).

O processo da hematopoiese se inicia cedo na vida do embrião. Nos primeiros 20 dias, a fonte de produção é principalmente no saco vitelínico, a partir das células mesenquimais. Em 20-25 dias, pelo fígado e pelas células endoteliais. Com 2 a 5 meses é quase exclusivamente da medula óssea com auxílio hepático. (HOFFBRAND, 2019).

As CTHs são divididas em duas subpopulações: a LT-HSC (Long Term Hematopoietic Stem Cell), responsável pelo pool hematológico imaturo e indiferenciado, enquanto a ST-HSC (Short Term Hematopoietic Stem Cell) é responsável para gerar os precursores das diversas linhagens sanguíneas. Vale destacar as unidades formadoras de colônia (CFU), que originam várias linhagens

hematopoiéticas. Por exemplo, o G-CSF (Colony-Forming Unit - Granulocytic) é responsável pela produção exclusiva de granulócitos, enquanto o CFU-GM/GM-CSF (Colony-Forming Unit - Granulocytic/Monocyte) produz monócitos e granulócitos. (ZAGO, 2013).

Para que a hematopoiese ocorra de maneira normal, há necessidade da pré-existência de um microambiente, que seja capaz de sustentar os fatores de crescimento necessários para a sobrevivência das CTHs, que são citocinas e hormônios secretados pelas células do estroma cuja função é de exercer atividade modulatória sobre as células progenitoras, estimulando sua diferenciação e proliferação. Dentre esses fatores, se destacam as células do estroma, que constituem 90% desses fatores, como a interleucina-3 (IL-3) e GM-CSF, que atuam de maneira multipotente. Os outros fatores são a eritropoietina, com produção renal, e a trombopoietina. (HOFFBRAND, 2019).

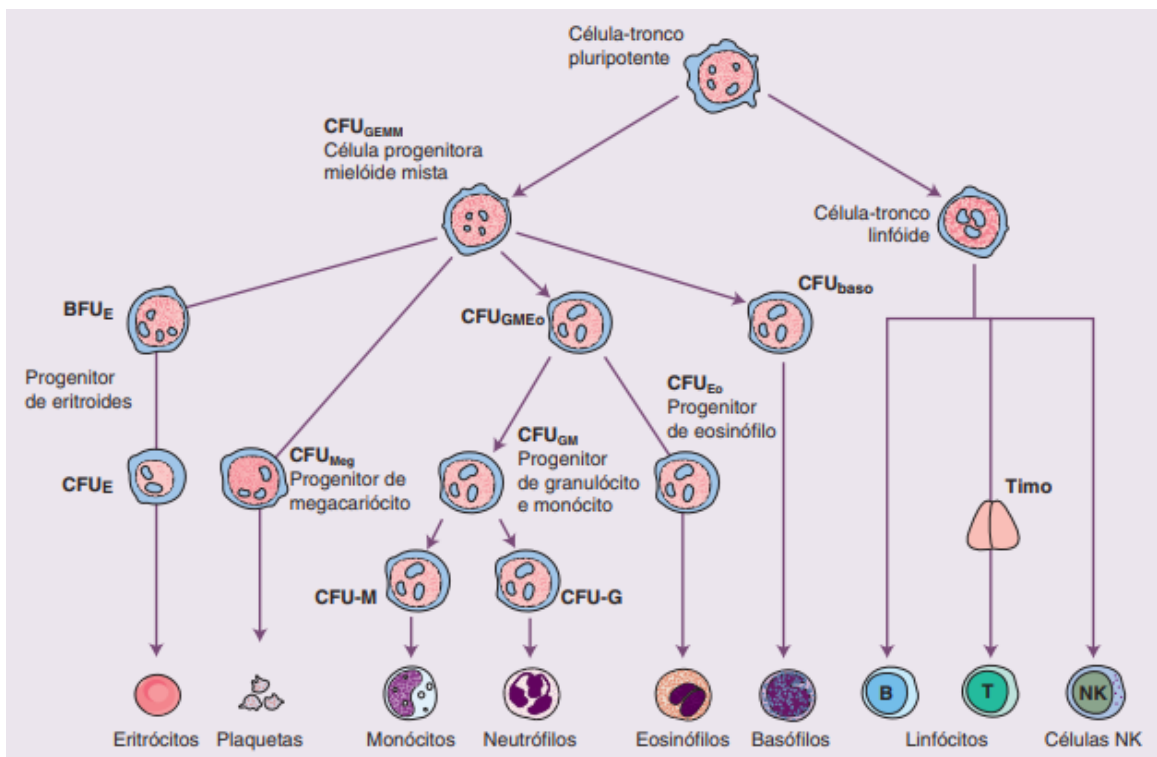


Figura 1. Imagem representativa das linhagens hematopoiéticas. FONTE: HOFFBRAND, 2019.

II. OBJETIVO

Descrever o processo de hematopoiese e apontar objetivamente situações clínicas que afetem de maneira negativa a produção de células no organismo, destacando os principais fármacos utilizados para o tratamento destas condições, além

de discorrer sobre a disponibilidade no mercado de cada um dos medicamentos descritos.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto se caracteriza como uma revisão narrativa ou tradicional da literatura, no qual se empregou material previamente publicado por outros autores, como artigos científicos, teses, livros e bulas.

As bases de dados utilizadas foram PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e o site de pesquisa do Google Acadêmico. Isto fora realizado utilizando-se as seguintes palavras-chave na pesquisa dos dados: anemia, deficiência de ferro, noripurum, antianêmico. Os idiomas dos artigos que foram selecionados foram português e inglês.

IV. DISCUSSÃO

A. Eritropoiese

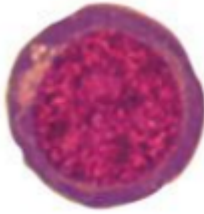
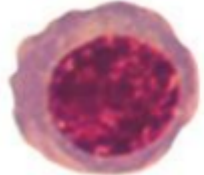

É o processo de produção de maturação de hemácias na medula óssea. O eritrócito, ou também conhecido como célula vermelha, é um disco bicôncavo cuja a principal função é o transporte de oxigênio para os tecidos do organismo, além de também realizar o transporte de dióxido de carbono para os pulmões para que haja sua eliminação. Em condições normais, um adulto é capaz de produzir cerca de 200 bilhões de hemácias por dia, cerca de $2,3 \times 10^6$ células por segundo (VERRASTRO, 1996).

A eritropoietina (EPO) é uma glicoproteína que tem função de estimular as stem cells (células tronco embrionárias) e interage com receptores específicos existentes em diferentes tipos celulares, como o EPO-R (receptores de eritropoietina), gerando resposta à baixa tensão de oxigênio (O_2). Nos adultos, a EPO é produzida principalmente nas células do córtex renal, enquanto o fígado é o principal local de produção secundária de EPO. Há outros locais de produção extra-renal, como: o baço, os pulmões, os testículos, o cérebro e as células progenitoras eritróides (LAPPIN et al, 2002).

Sua ação é complexa, promovendo a estimulação das células indiferenciadas na MO, aumentando o número de mitoses das mesmas. Com isso, há o surgimento dos primeiros blastos comprometidos com a linhagem em maturação, os proeritroblastos e também dos eritroblastos basófilos, aumentando a síntese de hemoglobina. Sua

produção é aumentada em situações de hipóxia renal, em que há aumento do hematócrito, gerando uma policitemia secundária, ocorrendo principalmente em situações como cardiopatia congênita cianosante ou em indivíduos que vivem em países com altas altitudes (ZAGO, 2013).

Os principais agentes que atuam na maturação das células vermelhas são: a unidade formadora de crescimento rápido-eritróide (BFU-E) e a unidade formadora de colônia-eritróide (CFU-E), que é responsável pela maturação morfológica das células. Células mais jovens apresentam o núcleo mais imaturo e cromatina fina. À medida que há o amadurecimento, o núcleo diminui de tamanho e a cromatina se torna mais condensada até que haja um núcleo picnótico, quando perde a capacidade de se dividir (HODGES et al, 2007). Na tabela à seguir, descreve-se todas as fases da maturação dos eritrócitos:

Célula	Imagem	Descrição
Proeritroblasto		Apresenta basofilia intensa, com grande relação de núcleo/citoplasma e possui vários receptores de eritropoietina. Sofre influência de folatos e de vitamina B12 para seu desenvolvimento.
Eritroblasto basófilo		Há aumento da síntese de hemoglobina, com citoplasma basofílico devido à grande quantidade de RNA. Possui nucléolos visíveis e sofre ação dos folatos e do ferro.
Eritroblasto policromático		Policromasia devido à grande quantidade de hemoglobina, relação núcleo/citoplasma menor. Ação direta da eritropoietina e ferro.




Eritroblasto ortocromático		Núcleo periférico com cromatina densa e citoplasma acidófilo.
Reticulócitos		Resquícios de RNA devido à extrusão nuclear, não havendo mais síntese de hemoglobina.
Eritrócitos		Forma bicôncava e anuclear. Seu estímulo é pelo ferro e possui 120 dias de vida na corrente sanguínea.

Tabela 1. Figuras dos precursores eritrocitários. FONTE: Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.

1. Granulopoiese

São células que geralmente estão cumprindo a função de realizar a destruição de agentes patogênicos e realização da fagocitose. A granulopoiese aborda os três tipos de leucócitos que contêm grânulos em estados maduros: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. (ZAGO, 2013).

Os neutrófilos são os leucócitos em maior quantidade no sangue periférico, compreendendo cerca de 40% a 70% em condições normais do organismo. São células altamente especializadas para realizar a destruição do patógeno após um estímulo, principalmente pelo mecanismo de ativação de peroxidação e digestão pelas enzimas presentes em seus grânulos, sendo um mecanismo que é essencial na imunidade inata (KUIJPERS, 2001).

São produzidos a partir da estimulação dos fatores G-CSF e GM-CSF. Sua célula mais jovem é conhecida como mieloblasto, que possui uma cromatina fina e núcleo ainda imaturo, com nucléolos bastante visíveis e presença de grânulos que tornam sua identificação microscópica mais típica. Após ter se tornado uma célula madura, os neutrófilos são liberados da medula e quando ocorre uma infecção é quando podem finalmente contribuir com sua função, enviando sinais químicos que são responsáveis por combater o patógeno (MAYADAS et al., 2013).

Os eosinófilos também estão comprometidos com a linhagem granulopoiética, mas sua maturação é oriunda de estimulação de fatores distintos dos eosinófilos, sendo estes: a interleucina-3, GM-CSF e principalmente a interleucina-5, que estimula sua formação a partir das células CD34. São células caracterizadas pelo núcleo bilobulado e várias granulações alaranjadas que ficam dispostas pelo citoplasma (KROEGEL et al., 1994).




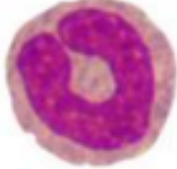

Sua atividade pró-inflamatória é considerável e participa ativamente principalmente de patologias de origem parasitárias e alérgicas. Sua peroxidase é diferente dos neutrófilos, cujo principal componente é a proteína MBP (Major Basic Protein), que apresenta capacidade de destruir larvas de parasitas e até células tumorais (ZAGO, 2013).

Os basófilos são os leucócitos que se encontram em escassez no sangue periférico, sendo caracterizados como células que possuem granulações grosseiras. Seu núcleo apresenta uma forma pouco definida e com cromatina condensada. Geralmente, seus estágios mais imaturos são muito raros de serem encontrados por microscopia eletrônica (VERRASTRO, 1996).

São a principal fonte de histamina na circulação, que é a principal mediadora de reações de hipersensibilidade imediata em asma, anafilaxia e urticárias. Além disso, a histamina é um forte atrator de eosinófilos, cuja sua ação é responsável por atrair os mesmos para o foco de inflamação (HOFFBRAND, 2019).

À seguir, uma tabela que destaca imagens e descrições sobre as células em processo de maturação na granulopoiese:

Mieloblasto		Nucléolos visíveis, com núcleo irregular e relação núcleo/citoplasma alta.
--------------------	---	--

<p>Promielócito</p>		<p>Grânulos nítidos, com diminuição do volume celular e da basofilia. Se inicia o processo de segmentação celular.</p>
<p>Mielócito</p>		<p>Núcleo alongado com início da indentação, com citoplasma abundante.</p>
<p>Metamielócito</p>		<p>Núcleo com maior invaginação celular e periférico, com cromatina densa e citoplasma escasso.</p>
<p>Bastonete</p>		<p>Núcleo contínuo, com diminuição da basofilia.</p>
<p>Granulócito maduro Neutrófilo</p>		<p>Estimulado pela interleucina-3 e GM-CSF. Apresenta de 2 a 5 lóbulos.</p>



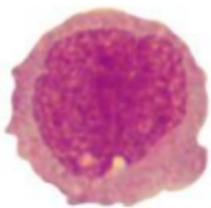
<p>Granulócito maduro Eosinófilo</p>		<p>Estimulado pela interleucina-5 e GM-CSF. Apresenta citoplasma alaranjado.</p>
<p>Granulócito maduro Basófilo</p>		<p>Estimulado pela interleucina-4 e GM-CSF. Possui grânulos grandes e fortemente corados.</p>

Tabela 2. Figuras dos precursores granulocíticos. FONTE: Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.

Outro grupo de células que é comprometido com a granulopoiese são os monócitos. Até certo ponto na linha de maturação, mais especificamente após a ação da CFU-GM, essas células compartilham interleucinas com os neutrófilos, eosinófilos e monócitos. São leucócitos com citoplasma abundante, granulação fina e um grande núcleo com vários nucléolos. São considerados células não totalmente amadurecidas, visto que sua maturação só é completa quando migram para os tecidos em forma de macrófagos, com capacidade fagocitária muito bem desenvolvida, sendo classificados como a primeira linha de defesa do organismo (ZAGO, 2013). Sua linha de evolução pode ser observada na tabela abaixo:

<p>Monoblasto</p>		<p>Citoplasma basofílico, grande e volumoso. O núcleo é irregular e com cromatina frouxa.</p>
--------------------------	---	---

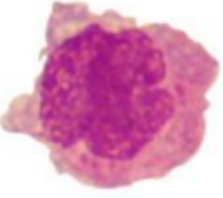

Promonócito		Citoplasma com leve basofilia, com presença de nucléolos irregulares.
Monócito		Núcleo irregular, citoplasma abundante e vários vacúolos presentes no citoplasma.

Tabela 3. Figuras dos precursores monocíticos. FONTE: Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.

2. Megacariopoiese

Diariamente, um adulto saudável é capaz de produzir cerca de 100 trilhões de plaquetas, processo que pode ser aumentado em situações em que há maior demanda de trombócitos, como em sangramento ativo. Seus fatores de crescimento são produzidos por células do estroma da MO, como citocinas pleiotrópicas (BAIN, 2015).

A trombopoetina (TPO) é o principal fator de crescimento dessa linhagem, sendo um hormônio que forma os grânulos específicos das plaquetas, expressa as proteínas de membrana específicas (glicoproteínas), promove a adesão do megacariócito e desenvolve as membranas do megacariócito. Sua ação na linhagem é juntamente com a interleucina-3 e é produzida nos hepatócitos e em células próximas ao túbulo proximal dos rins (ZAGO, 2013).

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos acidófilos, sendo atuantes no processo de hemostasia, cicatrização e reepitelização. São estruturas anucleadas e possuem membrana rica em glicoproteínas e fosfolípidos, que são responsáveis por oferecer uma condição apropriada para a interação com os fatores de coagulação (CARVALHO, 2008). Na tabela abaixo, há a descrição do processo da megacariocitopoiese:


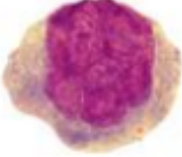

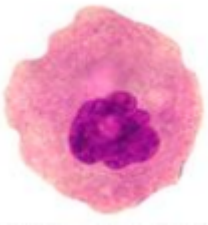

Megacarioblasto		Caracterizado por ser a menor célula da linhagem, com basofilia e núcleo com cromatina frouxa.
Promegacariócito		Possui diversos núcleos e grânulos azurófilos, com citoplasma basofílico.
Megacariócito basófilo		Citoplasma basofílico.
Megacariócito acidófilo		O citoplasma começa a ser fragmentado.
Plaquetas		Pequenos fragmentos citoplasmáticos responsáveis pela hemostasia.

Tabela 4. Figuras dos precursores megacariócitos. FONTE: Atlas de Hematologia da Universidade Federal de Goiás.

B. Agentes estimuladores dos eritrócitos

A eritropoietina é conhecida como o primeiro fator de crescimento a ser isolado, sendo produzida a partir de um sistema de expressão de células de mamíferos em cultura devido ao seu alto grau de glicosilação. Apresenta diversas formas disponíveis no mercado, como: α -epoetina, β -epoetina e α -darbepoetina (KATZUNG et al., 2014).

Suas indicações clínicas consistem basicamente em quadros de anemia grave em pacientes que já possuem condição anterior, como apresentado na tabela abaixo:

Fator de crescimento utilizado	Indicação clínica em pacientes com presença de anemia
α -epoetina, β -epoetina, α -darbepoietina	Pacientes com insuficiência renal crônica; Pacientes com câncer e com tratamento de quimioterapia mielossupressora; Pacientes infectados por HIV e tratados com zidovudina; Distúrbios da medula óssea; Pacientes prematuros

Tabela 5. Indicação clínica dos fatores de crescimento e os agentes que simulam suas ações.
FONTE: KATZUNG et al., 2014.

Apesar de seu uso ser confiável e vem apresentando melhoras na qualidade de vida dos pacientes que são submetidos a seu uso terapêutico, ainda é um fármaco que apresenta reações adversas. Dentre elas, pode-se destacar, principalmente: hipertensão arterial, convulsões, encefalopatia, cefaleia e há aumento da viscosidade sanguínea (que é proporcional ao hematócrito), que gera um aumento no risco de vir a desenvolver um evento trombótico. Mesmo que raramente, ainda há casos descritos de reações alérgicas à eritropoietinas exógenas, com um pequeno número de relatos de aplasia eritróide pura (AEP), que são acompanhados pelos anticorpos que neutralizam as células da eritropoietina (RANG et al., 2016).

1. α -epoetina

Apresentada como a forma recombinante (rHuEPO) da eritropoietina. Sua meia-vida sérica é de cerca de 4 a 13 horas após administração intravenosa, não sendo depurada por diálise. Sua administração é por via intravenosa ou subcutânea, com dose inicial recomendada de 25-50 U.I/kg, três vezes por semana (BLAUSIEGEL, 2007).

Sua estimulação é devido ao seu receptor ser da superfamília de Janus Kinases (JAK-STAT), que é um tipo de receptor que ao gerar sinalização, produz respostas que

afetam diretamente a hematopoiese, como: proliferação, diferenciação, migração, sobrevivência celular e apoptose (GHORESCHI et al., 2009).

É um medicamento disponibilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) pela farmácia popular, seja em forma injetável ou em pó para solução, analisando dados do Distrito Federal. Porém, também apresenta um preço acessível em diversas farmácias, com uma faixa variando de R\$33,00 até R\$26,00 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

2. α -darbepoetina

É uma forma modificada da eritropoietina, que apresenta uma meia-vida maior (de três a quatro vezes que a alfa-epoetina), além de ser mais intensamente glicosada. Sua posologia pode variar de acordo com a indicação clínica de seu uso, em pacientes que fazem tratamento com quimioterapia, deve-se aplicar uma dose semanal ou a cada três semanas, subcutânea. Para corrigir a anemia, a dose inicial deve ser 6,75 microgramas se o esquema for de três semanas e 2,25 microgramas quando é uma vez na semana, de acordo com o peso corporal (AMGEN, 2019).

Acerca de sua disponibilidade no mercado, é um medicamento considerado mais caro, com preços que podem variar entre R\$952,75 e R\$4.821,50. No SUS, não consta sua presença nas listas dos fármacos disponíveis.

C. Fatores de crescimento mielóides

Atualmente para uso clínico, pode-se destacar dois tipos de fatores de crescimento mielóides: G-CSF (rHuG-CSF) e GM-CSF (rHuGM-CSF) recombinantes, que são produzidos por sistemas de expressão bacterianos e de levedura, respectivamente. São fármacos que estimulam a produção de granulócitos na medula óssea, aumentando principalmente a contagem de neutrófilos para reduzir quadros de neutropenia (WHALEN, 2016). Suas principais indicações clínicas são:

Fator utilizado	Condição Clínica	Paciente receptor
Filgrastim (G-CSF) e Sargramostim (GM-CSF)	Neutropenia	Pacientes com câncer em quimioterapia mielossupressora Pacientes em recuperação de transplante de medula óssea Pacientes com neutropenia grave crônica

	Transplante de células tronco	Pacientes com neoplasias malignas não mielóides Pacientes que estão tratando outra condição com transplante de célula tronco
	Mobilização de células progenitoras do sangue periférico	Doadores de célula tronco para transplante alogênico autólogo

Tabela 6. Indicação clínica dos fatores de crescimento e os agentes que simulam suas ações.
FONTE: KATZUNG et al., 2014.

Sua toxicidade é referente à qual tipo de fármaco utilizado. Enquanto os fatores voltados para crescimento de neutrófilos são mais bem tolerados e utilizados com mais frequência, com poucos relatos de efeito adverso que desaparece após a interrupção do uso, como dor óssea e até um evento raro de ruptura do baço. Os fatores de crescimento de monócitos podem causar efeitos mais severos, como: mal-estar, fadiga, febre, artralgia, mialgia e até derrames pleurais (KATZUNG et al., 2014).

1. Filgrastim

Seu mecanismo de ação é similar ao da eritropoietina, com simulação de receptores JAK/STAT, com a capacidade de ativar ainda mais a capacidade fagocítica dos neutrófilos e de melhorar sua meia vida em circulação no sangue periférico. Após seu uso, há um aumento evidente na contagem de neutrófilos no sangue periférico em até vinte e quatro horas, sendo um resultado completamente dose-dependente. É um fármaco rapidamente absorvido, com absorção total entre 2 a 8 horas após a aplicação (EUROFARMA, 2022).

Suas contra indicações consistem em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco, grávidas e em pacientes portadores de neutropenia congênita grave (Síndrome de Kostman). Sua disponibilidade no mercado apresenta alternativas, visto que é um remédio que possui registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e também é obrigado por lei a ser pago por planos de saúde.

Porém, ainda é um medicamento de alto custo, com preços que podem variar de R\$800,00 à R\$3.320,31 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

2. Sargramostim

Sua ação biológica é bem mais ampla do que o filgrastim, sendo um fator de crescimento multipotencial, atuando principalmente nos progenitores granulocíticos, mas também é capaz de estimular a eritropoiese e megacariopoiese. Atua em conjunto com a interleucina-2, estimulando neutrófilos e monócitos ao mesmo tempo. Porém, sua ação de mobilização de células no sangue periférico é menor do que o G-CSF, também sendo mais tóxica (KATZUNG et al., 2014).

É um fármaco de altíssimo custo, com preços exorbitantes que facilmente podem chegar até R\$105.374,36, não sendo disponibilizado pelo SUS. Suas contra indicações consistem em pacientes com hipersensibilidade conhecida, leucocitose, arritmia supraventricular e há o risco de desenvolver mielossupressão severa quando administrado em até 24 horas após quimioterapia ou radioterapia (U.S FOOD & DRUG, 2018).

D. Fatores de crescimento megacariócitos

Pacientes que apresentam trombocitopenia estão sempre correndo um alto risco de desenvolver hemorragia. Mesmo com a tecnologia de transfusão constante de sangue, ainda há diversos riscos de vir a desenvolver reações transfusionais pelo grande número de infusões de plasma e ainda há pacientes que não apresentam melhora clínica após o procedimento. Com isto, é necessário o uso de fármacos que simulem a ação da trombopoietina e a interleucina-11 (IL-11), que são os principais reguladores da produção plaquetária (KATZUNG et al., 2014).

Há dois fármacos que estão em destaque no mercado atualmente, o fator que simula a ação da interleucina-11, a oprelvecina, que é indicada principalmente para pacientes trombocitopênicos com neoplasias malignas não mielóides que recebem quimioterapia mielossupressora e o romiplostim, indicado para trombocitopenia em pacientes com púrpura trombocitopênica idiopática (RANG et al., 2016).

Romiplostim é geralmente bem tolerado pelos pacientes, apresentando raramente cefaléia. Enquanto isso, a toxicidade da IL-11 se apresenta um pouco mais recorrente, com quadros de cefaléia, tontura, fadiga e alguns efeitos cardiovasculares

oriundos da hemodiluição, podendo também haver dispneia e arritmias atriais transitórias (WHALEN et al., 2016).

1. Oprelvecina

A interleucina-11 é uma proteína produzida por fibroblastos. Sua forma recombinante, a oprelvecina, é produzida a partir da expressão de *Escherichia coli*, com meia-vida de 7 a 8 horas quando injetada por via subcutânea. Sua dose recomendada é de 50 mcg/kg, uma vez ao dia, com a dose sendo administrada 24 a 48 horas após o término da quimioterapia ou após ocorrer a trombocitopenia, no período de 7 a 14 dias (BERGAMO, 2014).

Seu tratamento deve ser com acompanhamento diário de um hemograma, com atenção redobrada no número de plaquetas. No mercado, sua faixa de preço varia entre R\$834,94 até R\$918,42, porém é um fármaco que foi adicionado à lista de disponíveis pelo SUS há alguns anos atrás (VIDOTTI, 2007).

2. Romiplostim

É um agente denominado peptícorpo, que são peptídeos com atividade essencial e agem aumentando a meia-vida do peptídeo ao sinalizar vias transcricionais intracelulares do receptor de TOP, que aumenta a produção de plaquetas. É administrado por via subcutânea, apresentando uma meia-vida média de 3 a 4 dias, sendo inversamente relacionada com a contagem de plaquetas no soro, apresentando uma de longa duração em pacientes trombocitopênicos (KATZUNG et al., 2014).

Sua contra indicação principal é para pacientes que apresentem hipersensibilidade ao fármaco ou a produtos oriundos de recombinação de *Escherichia coli*. Atualmente, seu preço no mercado chega a R\$2.290,00 e deve ser custeado pelo plano de saúde, também sendo ofertado pelo Sistema Único de Saúde (CHMP, 2021).

V. CONCLUSÃO

Com isto, podemos concluir que fármacos cuja função é restaurar e estimular a produção de novas células que fazem parte da hematopoiese são de alto custo, porém apresentam alternativas providenciadas por órgãos públicos para facilitar sua obtenção, melhorando a qualidade de vida e tempo de tratamento dos pacientes afetados pelas condições clínicas que limitam a hematopoiese.

REFERÊNCIAS

1. ZAGO, et al. **Tratado de hematologia**. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
2. HOFFBRAND, A.V, STEENSMA, D.P. **Hoffbrand's Essential Hematology**. 8 ed. Boston: Wiley-Blackwell, 2019.
3. VIVAS, W.L.P. **Manual Prático de Hematologia**. Disponível em: <<http://docente.ifsc.edu.br/rosane.aquino/MaterialDidatico/AnalisesClinicas/hemato/Manual%20de%20Hematologia.pdf>>. Acesso em: 28/01/2022.
4. VERRASTRO, T.. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Editora Atheneu, 1996.
5. LAPPIN T, MAXWELL A, JOHNSTON P. **Epo's alter ego: erythropoietin has multiple actions**. Stem Cells 2002.
6. HODGES V, RAINEY S, LAPPIN T, MAXWELL A. **Pathophysiology of anemia and erythrocytosis**. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007.
7. UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG). **Atlas de Hematologia**. Disponível em: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/>>. Acesso em: 31 de Janeiro de 2022.
8. KUIJPERS, T.W. **Neutrophils**. Encyclopedia of life sciences. Nature Publishing Group, 2001.
9. MAYADAS, T. N.; CULLERE, X.; LOWELL, C. A. **The multifaceted functions of neutrophils**. Annual Review of Pathology, v. 9, p. 181-218, 16 set. 2013.
10. KROEGEL et al. **Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leucocyte (Part I)**. Eur Respir J. 1994.
11. BAIN, BJ. **Blood Cells – A Practical Guide**. 5 th ed. Blackwell Publishing; 2015
12. CARVALHO, W.F. **Contagem de Plaquetas**. In: CARVALHO, W.F. Técnicas médicas de hematologia e imuno-hematologia. Belo Horizonte: Coopmed, 2008. p.61-65.
13. BLAUSIEGEL INDÚSTRIA E COMPANHIA. **Eritromax alfaepoetina**. Disponível em:

- <<https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2019/06/Eritromax-55-56.pdf>>
Acesso em: 21 fev. 2022;
14. GHORESCHI et al. Janus Kinasis in immune cell signaling. **Immunol. Rev.** 2009, 228: 273-287.
 15. KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12 ed. São Paulo: Artmed, 2014. p. 590-599.
 16. RANG, H. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8 ed. GEN Guanabara Koogan, 2016.
 17. AMGEN BIOTECNOLOGIA DO BRASIL LTDA. **ARANESP**. Disponível em :<https://www.amgen.com.br/~media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/aranesp_leaflet_patients.ashx?la=pt-BR&hash=50921E687F1515538AB63A63D91789B3> . Acesso em: 21 fev. 2022.
 18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação de medicamentos essenciais em 2020**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2022.
 19. WHALEN, K. FINKEL, R. PANAVELIL, T.A. **Farmacologia Ilustrada**. 6 ed. São Paulo: Artmed, 2016, p. 426-428.
 20. EUROFARMA. **Fiprima**. Disponível em: <<https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/bula-fiprima.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
 21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **FIL (Filgrastim): novo medicamento**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/fil-filgrastim-novo-medicamento>>. Acesso em: 24 fev. 2022.
 22. U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Leukine**. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103362s5240lbl.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2022.
 23. BERGAMO. **Plaquemax**. Disponível em: <<https://remediobarato.com/plaquemax-bula-completa--laboratorio-quimico-farmacutico-bergamo-ltda--para-o-paciente.html#verpdf>>. Acesso em: 24 fev. 2022.

24. VIDOTTI, Carlos César. **Medicamentos novos e a necessidade do Sistema Único de Saúde: políticas públicas para pesquisa e desenvolvimento de fármacos novos no Brasil**. 2007. 314 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2007.
25. COMITEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. **Nplate**. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 24 fev. 2022.