

ROMIPLOSTIM NO TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

ROMIPLOSTIM FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Carlos Eduardo R. de A. Périssé¹; Márcio N. M. de Q. Guimarães²

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

² Orientador. Médico Intensivista, Doutor em Saúde Coletiva, Mestre em Clínica Médica, Mestre em Medicina, Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma doença hemorrágica adquirida, secundária à destruição precoce de trombócitos mediada por autoanticorpos e à inibição da liberação megacariocítica das plaquetas. O romiplostim é uma proteína recombinante estimuladora da trombopoese. Um fármaco que causa um aumento seguro e rápido na contagem de plaquetas possibilita o oferecimento de tratamento a pacientes refratários ao tratamento convencional ou recidivantes. Além disso, ao eliminar a transfusão de plaquetas (TP), confere muitos benefícios aos pacientes, como redução das complicações relacionadas à TP e atendimento às necessidades de pacientes que rejeitam essas transfusões, como as Testemunhas de Jeová. **Objetivo:** Analisar a efetividade da utilização do romiplostim como tratamento para a PTI. **Métodos:** Esta revisão da literatura foi realizada mediante a utilização dos seguintes descritores do tesouro *Medical Subject Heading* (MeSH): “romiplostim”, “purpura” e “adult”, pesquisados na plataforma *PubMed*® (base de dados *MEDLINE*®). Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 6 artigos. Destes, 3 eram ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e 3 eram revisões sistemáticas com metanálise (RSMs). **Resultados:** Os dois ECRs, e as três RSMs, que avaliaram a eficácia – manifesta principalmente pelas respostas plaquetárias – e a segurança do romiplostim no tratamento da PTI, demonstraram segurança e eficácia estatisticamente significativas. O ECR que avaliou mudanças na qualidade de vida (QV) relacionada à saúde no tratamento da PTI, demonstrou melhora da QV associada ao tratamento com o romiplostim. **Conclusão:** O romiplostim é efetivo e seguro no tratamento da PTI, proporcionando mais QV aos pacientes que fazem uso deste medicamento.

Descritores: Romiplostim; Púrpura Trombocitopênica Idiopática; Tratamento; Testemunhas de Jeová

ABSTRACT

Background: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired hemorrhagic disease, secondary to an early destruction of thrombocytes mediated by autoantibodies and to an inhibition of megakaryocytic release of platelets. Romiplostim is a recombinant thrombopoiesis-stimulating protein. A drug that causes a safe and rapid increase in platelet count makes it possible to offer treatment to patients who are refractory to standard of care or who relapse. In addition, by eliminating platelet transfusions (PT), it provides many benefits to patients, such as reducing complications related to PT and meeting the needs of patients who refuse platelet transfusions, such as Jehovah’s Witnesses. **Aim:** To analyze the effectiveness of using romiplostim for the treatment of ITP. **Methods:** This literature review was carried out using the following descriptors from the *Medical Subject Heading* (MeSH) thesaurus: “romiplostim”, “purpura” and “adult”, searched in the *PubMed*® platform (*MEDLINE*® database). Following the inclusion and exclusion criteria, 6 articles were selected. Of these, 3 were randomized controlled clinical trials (RCTs) and 3 were systematic reviews with meta-analysis (SRMs). **Results:** All the two RCTs and the 3 SRMs which evaluated efficacy – manifested mainly by platelet responses – and safety of romiplostim in the treatment of ITP, demonstrated statistically significant safety and efficacy. The RCT that assessed changes in health-related quality of life in the treatment of ITP, showed an increase in the quality of life associated with treatment with romiplostim. **Conclusion:** Romiplostim is effective and safe for the treatment of ITP, providing more quality of life to patients who use this medication.

Keywords: Romiplostim; Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; Treatment; Jehovah’s Witnesses

INTRODUÇÃO

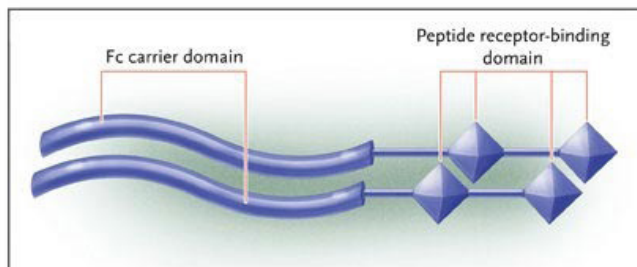
A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também designada púrpura trombocitopênica imunológica, é uma doença hemorrágica adquirida, secundária à destruição precoce de trombócitos mediada por autoanticorpos¹ e, possivelmente, à inibição da liberação megacariocítica das plaquetas.² Tem incidência anual estimada de 100 casos por 1.000.000 de pessoas,¹ e, apesar de poder ocorrer em pacientes de ambos os sexos e de qualquer idade, a variante crônica é mais comum em mulheres adultas com menos de 40 anos, com a proporção de mulheres para homens correspondendo a 3:1. Na maioria dos adultos, a PTI é uma doença crônica e recidivante; inversamente, os pacientes pediátricos comumente apresentam PTI aguda, apenas raras vezes apresentam a variante crônica.^{3,4} A PTI é caracterizada pela produção de autoanticorpos dirigidos contra proteínas da membrana plaquetária, especialmente os complexos proteicos glicoproteína(GP)IIb/IIIa, GPIb/IX e GPIa/IIa.⁵ As plaquetas recobertas por autoanticorpos dirigidos contra suas proteínas de membrana sofrem uma destruição aumentada pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço, ao reconhecerem a fração constante da imunoglobulina ligada à plaqueta. Ocorre também um comprometimento da trombopoese, pois é frequente na PTI o achado, na medula óssea, de megacariócitos sem plaquetas ao seu redor. Esta menor produção plaquetária está presente em até 40% dos indivíduos com PTI, e resulta de destruição plaquetária intramedular ou liberação insuficiente de trombopoetina (TPO) em resposta à baixa contagem de plaquetas.¹ A TPO é um potente fator estimulador de colônias de megacariócitos que aumenta a quantidade e o tamanho dos megacariócitos.³ Possivelmente, os níveis de TPO refletem principalmente a massa de megacariócitos (que geralmente está normal na PTI), e não a massa de trombócitos, de modo que os níveis de TPO não estão destacadamente aumentados em situações de destruição de plaquetas, como na PTI.²

Os pacientes com PTI tipicamente têm excessivo sangramento mucocutâneo.³ Manifestam lesões hemorrágicas petequiais, principalmente em membros inferiores. É comum haver equimoses, epistaxe e gengivorragia. Em menor proporção, há hematúria e hemorragia de trato gastrointestinal.^{1,2} Não há esplenomegalia. Laboratorialmente, a única anormalidade encontrada no hemograma é a intensa trombocitopenia, e o esfregaço de sangue periférico é notório apenas pela quantidade reduzida de plaquetas, algumas das quais podem ser maiores que o normal. No mielograma, os megacariócitos estão presentes em número normal ou aumentado.³ Na maioria dos casos, o mielograma não é necessário, mas é fundamental em pacientes com suspeita de outras doenças, especialmente os idosos. A determinação direta ou indireta da presença de autoanticorpos contra pro-

teínas da membrana plaquetária ocorre em cerca de 70-80% dos casos, e geralmente são dirigidos contra GPIIb/IIIa e GPIb/IX.⁵ O diagnóstico de PTI baseia-se em contagem plaquetária menor que 100.000/ μ L, na exclusão das demais causas de trombocitopenia por consumo periférico das plaquetas (tais como hiperesplenismo, hepatopatia ou coagulação intravascular disseminada), na confirmação de exame físico normal sem esplenomegalia, e na presença de medula óssea normal.^{1,5} Em geral, o tratamento inicial é feito com corticosteroides, mas pode ser feito também com imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou imunoglobulina anti-D (esta última somente pode ser dada a indivíduos Rh-positivos). Os pacientes refratários à primeira linha de tratamento costumam ser submetidos a esplenectomia, se não houver contraindicação; contudo, cerca de 10-15% dos pacientes submetidos a esplenectomia não apresentam qualquer benefício deste procedimento. A transfusão de plaquetas é contraindicada. No entanto, em alguns lugares, costuma-se fazer transfusão de plaquetas quando a contagem é menor que 5.000/ μ L e há sangramento crítico, apesar de ser sabido que a resposta é precária, além dos riscos de transmissão de doenças relacionadas à transfusão.^{1,3,5,6}

O romiplostim (Figura 1), anteriormente chamado de AMG 531, é uma proteína recombinante estimuladora da trombopoese, referida como um peptícorpo (cadeia pesada de anticorpo contendo um peptídeo terapêutico; do inglês, *peptibody*) que é composto de 2 domínios Fc de IgG ligados a 4 cópias de um peptídeo mimético de TPO. Mais especificamente, o romiplostim consiste em regiões constantes da cadeia pesada e da cadeia leve κ de IgG1 humana ligadas por ponte de dissulfeto (um fragmento Fc), tendo duas sequências peptídicas idênticas (de 14 aminoácidos) ligadas covalentemente ao resíduo 228 de cada cadeia pesada (região C-terminal) com o uso de uma poliglicina. O componente Fc prolonga a meia-vida da molécula na circulação. O romiplostim liga-se ao receptor de TPO humano e estimula a produção plaquetária mediante um mecanismo similar ao da TPO endógena, porém sem ter uma sequência de aminoácidos homóloga à TPO. Por não ter uma sequência de aminoácidos homóloga à TPO, tendo pouca similaridade estrutural com a TPO nativa, o romiplostim não desencadeia anticorpos anti-TPO autoimunes neutralizantes ou de reação cruzada. Como agonista do receptor de trombopoetina, o romiplostim estimula a produção de plaquetas pelos megacariócitos da medula óssea.^{3,7,8,9,10}

Figura 1: Estrutura Molecular do Romiplostim (AMG 531). À esquerda do diagrama, está a porção carreadora (Fc de IgG) da molécula. À direita, é mostrado o peptídeo que se liga ao receptor de trombopoetina. Há quatro sítios de ligação na porção peptídica.



Fonte: Bussel JB *et al.*⁹

Uma parcela significativa dos pacientes refratários à terapia de primeira linha com corticosteroides ou imunoglobulinas mantém a trombocitopenia mesmo após serem esplenectomizados (cerca de 10% a 15%). Alguns indivíduos não desejam passar por uma esplenectomia. Há ainda os pacientes que têm contraindicação à esplenectomia. Assim, um fármaco que possibilite um aumento seguro e rápido na contagem de plaquetas é de grande valor, pois possibilita o oferecimento de tratamento e, conseqüentemente, qualidade de vida a pacientes refratários ou recidivantes. Além disso, um medicamento que elimina a transfusão de plaquetas confere muitos benefícios aos pacientes, como (1) redução das complicações infecciosas e imunológicas relacionadas à transfusão de plaquetas, visto que as transfusões de plaquetas carregam os maiores riscos de infecção, sepse e morte dentre todos os produtos sanguíneos (devendo-se primariamente à contaminação bacteriana)⁶ e (2) atendimento às necessidades de pacientes que rejeitam as transfusões de plaquetas, como as Testemunhas de Jeová.¹¹ Assim, este trabalho mostra-se importante na análise da utilização do romiplostim na púrpura trombocitopênica idiopática, e na difusão da informação sobre a sua aplicabilidade.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a efetividade da utilização do romiplostim como tratamento para a púrpura trombocitopênica idiopática.

Objetivos específicos

- Avaliar o conceito, a definição, a epidemiologia,

as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento preconizado para a púrpura trombocitopênica idiopática.

- Identificar o mecanismo de ação do romiplostim e suas aplicações clínicas.
- Examinar a proficuidade do romiplostim no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática da literatura foi realizada mediante o uso de descritores do tesauro *Medical Subject Heading* (MeSH) na plataforma *PubMed*® (base de dados *MEDLINE*®). Os descritores utilizados foram: “romiplostim”, “púrpura” e “adult”.

Os critérios de inclusão foram: apenas textos gratuitos completos (*free full text*), que fossem metanálises, ensaios clínicos controlados randomizados, ou revisões sistemáticas.

Os critérios de exclusão foram: artigos que não disponibilizassem o texto completo gratuito, que não fossem metanálises, não fossem ensaios clínicos controlados randomizados ou não fossem revisões sistemáticas, e que não contribuíssem para os objetivos do estudo. Não houve critério de exclusão por idioma. Não houve critério de exclusão por data de publicação.

Foram encontrados 201 artigos, sendo 8 revisões sistemáticas, 19 ensaios clínicos controlados randomizados, 6 metanálises, e 58 textos completos gratuitos. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 6 artigos. Destes, 3 eram ensaios clínicos controlados randomizados e 3 eram revisões sistemáticas com metanálise.

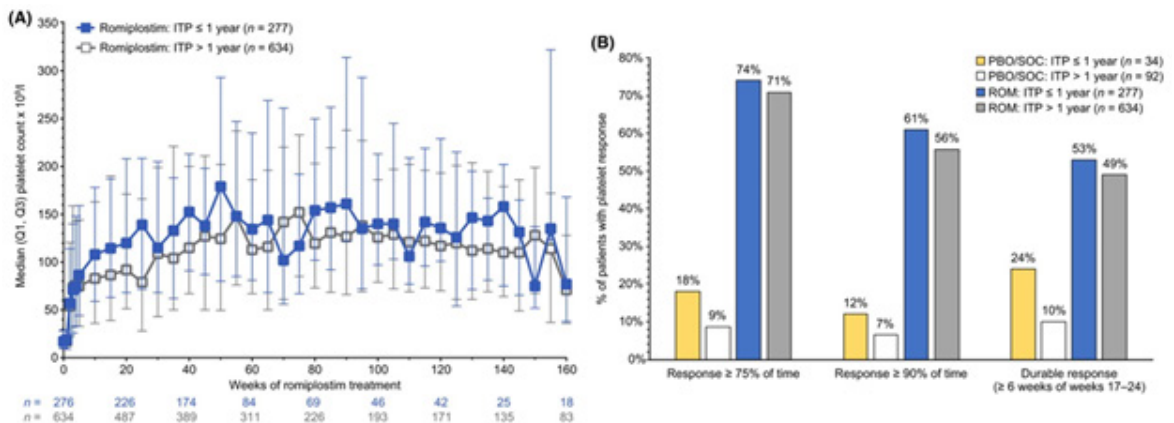
RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo “*Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies*”, publicado em 2019 no *British Journal of Haematology*,¹² foi feita uma análise de dados agrupados de 9 estudos, e incluiu pacientes com PTI por ≤ 1 ano ($n=311$) ou por mais de 1 ano ($n=726$), que não tiveram sucesso nos tratamentos de primeira linha e receberam romiplostim, placebo ou tratamento convencional. Na análise de subgrupo por duração da PTI, a incidência de pacientes com respostas plaquetárias em 75% ou mais das medições foi maior no grupo romiplostim (PTI ≤ 1 ano: 74%; PTI > 1 ano: 71%) do que no grupo placebo/tratamento con-

vencional (PTI \leq 1 ano: 18%; PTI $>$ 1 ano: 9%). Dos pacientes acompanhados por \geq 9 meses, 16% com PTI \leq 1 ano e 6% com PTI $>$ 1 ano descontinuaram o romiplostim e mantiveram contagens plaquetárias \geq 50.000/ μ L por \geq 6 meses sem tratamento de PTI (remissão sem tratamento). Independente da duração da PTI, as taxas de eventos adversos graves e sangramento foram menores com romiplostim do que com placebo/tratamento convencional, e eventos trombóticos ocorreram em taxas similares. Nesta análise, o romiplostim e o placebo/tratamento convencional ti-

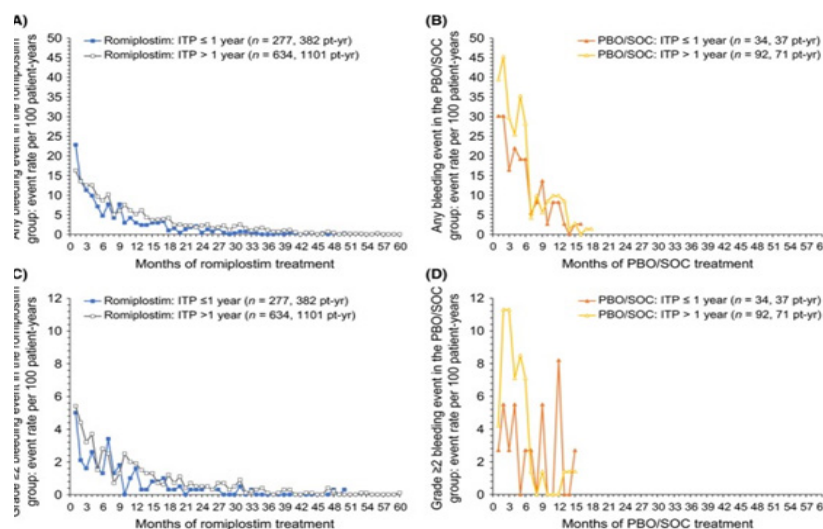
veram perfis de segurança similares, e o romiplostim elevou as contagens de plaquetas em pacientes tanto com PTI \leq 1 ano quanto com PTI $>$ 1 ano, com mais remissão sem tratamento naqueles com PTI \leq 1 ano. Conforme as Figuras 2 e 3, e as Tabelas 1 e 2, o romiplostim se mostrou muito seguro e com excelente efetividade, tanto quando administrado em pacientes recém-diagnosticados, quanto quando administrado em doentes diagnosticados com PTI por tempo superior a 1 ano.

Figura 2: Contagem de plaquetas ao longo do tempo (A) e resposta plaquetária (B) por duração da PTI. (A) A mediana (Q1, Q3) das contagens de plaquetas é mostrada para os pacientes tratados com romiplostim pela duração da PTI na linha de base do estudo. (B) Proporção dos pacientes atendendo a várias medidas de resposta plaquetária por duração da PTI na linha de base do estudo. A resposta plaquetária foi definida como contagens de plaquetas \geq 50.000/ μ L, excluindo as contagens obtidas nas 8 semanas após o uso de medicação de resgate. A resposta plaquetária durável é definida como ter uma resposta plaquetária por \geq 6 semanas das semanas 17–24, de modo a permitir tempo para a titulação da dose e os efeitos na trombopoese.



PBO, placebo; ROM, romiplostim; Q1, quartil 1; Q3, quartil 3; SOC, tratamento convencional (*standard of care*). Fonte: Kuter DJ *et al.*¹² (Adaptada)

Figura 3: Sangramento ao longo do tempo pela duração da PTI. Sangramento ajustado por duração (por 100 anos-paciente) ao longo do tempo em pacientes tratados com romiplostim (A, C) e placebo/tratamento convencional (B,D) pela duração da PTI no início do estudo para sangramento tanto de todos os graus (A, B) quanto de graus \geq 2 (C, D).



PBO, placebo; pt-yr, anos-paciente; SOC, tratamento convencional. Fonte: Kuter DJ *et al.*¹²

Tabela 1: Resumo da eficácia pela duração da PTI.

	ITP ≤1 year		ITP >1 year	
	PBO/SOC (n = 34)	Romiplostim (n = 277)	PBO/SOC (n = 92)	Romiplostim (n = 634)
Any platelet response	62%	86%	33%	87%
Responding ≥75% of the time	18%	74%	9%	71%
Responding ≥90% of the time	12%	61%	7%	56%
Durable platelet response (≥6 weeks of weeks 17–24)	24%	53%	10%	49%
Treatment-free remission (95% CI)*	NA	16% (11–21%)	NA	6% (4–8%)
Rescue medication use	NA	44%	NA	50%
Bleeding (95% CI)	62% (44–78%)	52% (46–58%)	59% (48–69%)	60% (56–63%)

 Fonte: Kuter DJ *et al.*¹²
Tabela 2: Resumo da segurança pela duração da PTI. Todos os dados expressos como EA por 100 anos-paciente (IC95%).

	ITP ≤1 year		ITP >1 year	
	PBO/SOC (n = 34) 37 pt-yr	Romiplostim (n = 277) 382 pt-yr	PBO/SOC (n = 92) 71 pt-yr	Romiplostim (n = 634) 1101 pt-yr
Grade ≥3	101 (71–140)	76 (67–85)	134 (109–164)	84 (79–90)
Grade ≥4	16 (6–36)	11 (8–15)	24 (14–38)	15 (13–17)
Serious AEs	90 (62–127)	51 (44–59)	99 (77–125)	56 (52–61)
Treatment-related serious AEs	33 (17–57)	4 (2–7)	8 (3–18)	7 (6–9)
AEs leading to D/C study drug	14 (4–32)	7 (5–11)	3 (0–3–10)	6 (5–8)
Fatal AEs	5 (1–20)	3 (2–6)	8 (3–18)	2 (1–3)
Treatment-related fatal AEs	0	0	0	0.5 (0–1–1)
Thrombotic/thromboembolic events	8 (2–24)	4 (3–7)	3 (0–3–10)	6 (5–8)
Bleeding	192 (150–242)	130 (118–142)	266 (229–306)	182 (174–190)

Em negrito = IC95% não-sobreposto para PBO/SOC e romiplostim. Um AE grave foi fatal, ameaçador da vida, precisou de (ou prolongou) hospitalização, resultou em incapacidade significativa, ou foi alguma outra complicação significativa. AE, evento adverso; IC, intervalo de confiança; D/C, descontinuação de; PBO, placebo; pt-yr; ano(s)-paciente; SOC, tratamento convencional. Fonte: Kuter DJ *et al.*¹²

O estudo “*Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis*” é uma revisão sistemática com metanálise, publicada no periódico *PLoS One* em 2018,¹³ que incluiu ensaios clínicos randomizados que comparassem os agonistas do receptor de trombopoetina (AR-TPOs) eltrombopag e romiplostim, no tratamento da PTI. Os desfechos primários foram as taxas de resposta plaquetária global. Os desfechos secundários incluíram a segurança, a resposta durável, sangramento geral ou clinicamente significativo, e a proporção de pacientes recebendo medicamento de resgate. Foram incluídos 9 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (n=786), todos multicêntricos, duplos-cegos, de diferentes países nas Américas do Sul e do Norte, na Ásia, Europa, África e Oceania. No que se refere ao romiplostim, a proporção de pacientes que apresentaram resposta plaquetária global foi significativamente maior no grupo romiplostim em relação ao grupo placebo (razão de chances [RC] = 8,81, intervalo de

confiança de 95% [IC95%]: 4,01–19,35). A proporção de pacientes com resposta plaquetária durável foi significativamente maior no grupo romiplostim do que no placebo (RC = 14,16, IC95%: 2,91–69,01). O romiplostim reduziu significativamente a incidência de tratamento de resgate, em relação ao placebo (RC = 0,38, IC95%: 0,24–0,60). Quanto aos eventos adversos, não houve diferença significativa entre o grupo romiplostim e o grupo placebo (RC = 1,05, IC95%: 0,97–1,14), e os eventos adversos comuns nos dois grupos foram cefaleia, fadiga, trombose, artralgia, náusea, nasofaringite, diarreia, edema periférico, epistaxe, dor em membros, tontura, hematoma, dor epigástrica, infecção no trato respiratório superior, tosse, mialgia, ansiedade, e dor nas costas. Em todos os estudos foram relatados eventos adversos graves, porém as incidências não foram significativamente diferentes (Romiplostim vs Placebo: RC = 0,77, IC95%: 0,46–1,29). Não houve diferença significativa entre romiplostim e placebo quanto à incidência de sangramento clinicamente importante (RC = 0,43, IC95%: 0,14–1,33), bem como quanto à

incidência de todos os eventos de sangramento (RC = 0,68, IC95%: 0,31–1,48). Conforme mostrado na Tabela 3, os resultados da metanálise de comparação direta dos desfechos do romiplostim *versus* placebo favorecem o romiplostim, com destaque para resposta plaquetária durável 14,16 vezes maior, resposta plaquetária global 8,81 vezes maior, e redução de 57% no sangramento clinicamente significativo, sendo esses resultados relevantes estatisticamente. Também,

não há diferença significativa na incidência de eventos adversos totais e graves. Assim, o romiplostim se mostrou eficaz e seguro nesse estudo.

Tabela 3: Resultados da meta-análise de comparação direta dos desfechos de romiplostim *versus* placebo.

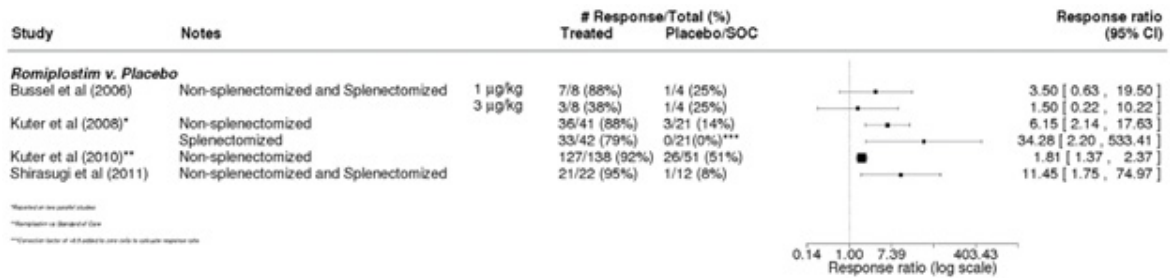
Desfechos	N	RC	IC 95%	P
Resposta plaquetária global	122 vs 58	8,81	4,01 a 19,35	<0,00001
Resposta plaquetária durável	83 vs 42	14,16	2,91 a 69,01	0,001
Sangramento clinicamente significativo	105 vs 54	0,43	0,14 a 1,33	0,14
Todos os eventos de sangramento	105 vs 54	0,68	0,31 a 1,48	0,33
Medicação de resgate	105 vs 54	0,38	0,24 a 0,60	<0,0001
Todos os eventos adversos	106 vs 53	1,05	0,97 a 1,14	0,26
Eventos adversos graves	123 vs 57	0,77	0,46 a 1,29	0,32

N: número de pacientes; RC: Razão de Chances; IC: intervalo de confiança. Fonte: Zhang J *et al.*¹³ (Adaptada)

A revisão sistemática da literatura “*Systematic Literature Review of Treatments Used for Adult Immune Thrombocytopenia in the Second-Line Setting*” publicada em 2019 no *American Journal of Hematology*,¹⁴ analisou as terapias de segunda linha no tratamento da PTI, em ordem de frequência: esplenectomia, rituximabe, e os AR-TPOs romiplostim e eltrombopag. Sobre o romiplostim, foram analisados 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo ou por tratamento convencional, que avaliaram sua segurança e eficácia. As taxas de resposta plaquetária global foram maiores no grupo romiplostim do que nos grupos placebo ou tratamento convencional, de modo que as razões abrangeram de 1,50 (IC95%: 0,22–10,22) a 34,28 (IC95%: 2,20–533,41). A resposta plaquetária completa, que na maioria dos estudos requeria uma contagem de plaquetas mínima (p.ex. 50.000 ou 100.000/ μ L) durante um período de tempo específico, foi maior no grupo romiplostim do que nos grupos placebo/tratamento convencional, com as razões de taxas de resposta plaquetária completa abrangendo de 12,80 (IC95%: 1,86–88,01) a 16,88 (IC95%: 1,06–268,42). A duração de resposta plaquetária também foi avaliada: em 1 estudo de romiplostim administrado semanalmente por um período de 12 semanas, a mediana da duração da resposta plaquetária no grupo romiplostim foi de 11 semanas (intervalo interquartil [IIQ]: 9–12), e no grupo placebo foi de 0 semana (IIQ: 0–0). As taxas de terapia de resgate foram consistentemente menores no romiplostim do que no placebo/tratamento convencional, com a razão de taxas de 0,28 (IC95%: 0,13–0,59). A

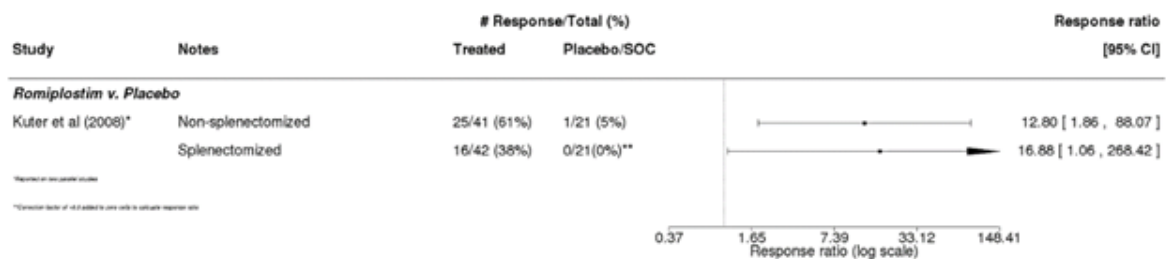
probabilidade de ocorrer eventos ou sintomas de sangramento foi 25–81% menor nos pacientes em uso de romiplostim do que nos pacientes recebendo placebo/tratamento convencional (abrangência das razões de taxas: 0,19 [IC95%: 0,01–3,75] a 0,75 [IC95%: 0,39–1,42]). Conforme a Figura 4 e a Figura 5, o romiplostim mostrou-se efetivo na resposta plaquetária global, também na resposta plaquetária completa, com destaque para os desfechos nos pacientes esplenectomizados, nos quais a resposta plaquetária global foi 34,28 vezes maior que a do tratamento convencional, e a resposta plaquetária completa foi 16,88 vezes maior que a do tratamento convencional, mostrando a grande utilidade do romiplostim em pacientes refratários à esplenectomia, que, como já descrito na introdução, correspondem a cerca de 10% a 15% de todos os pacientes com PTI submetidos a esse procedimento cirúrgico.

Figura 4: Resposta plaquetária global em ensaios de romiplostim. Taxas de resposta calculadas comparando a resposta plaquetária global de pacientes recebendo romiplostim vs de pacientes recebendo placebo ou tratamento convencional.



Fonte: Bylsma LC *et al.*¹⁴ (Adaptada)

Figura 5: Resposta plaquetária completa em ensaios de romiplostim. Taxas de resposta calculadas comparando a resposta plaquetária completa de pacientes recebendo romiplostim vs a resposta plaquetária completa de pacientes recebendo placebo ou tratamento convencional.



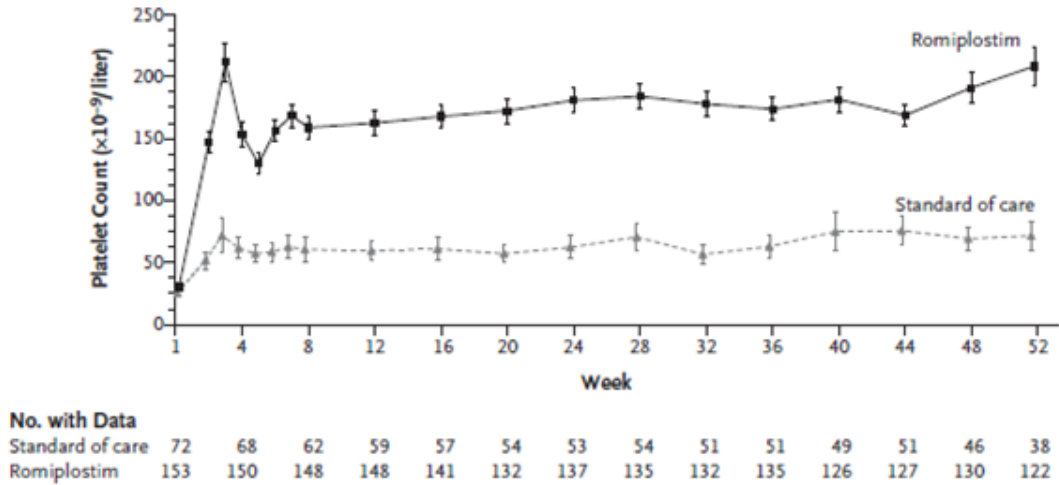
Fonte: Bylsma LC *et al.*¹⁴ (Adaptada)

O ensaio clínico randomizado “*Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia*”, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2010,⁸ designou aleatoriamente 234 adultos com PTI, que não tinham passado por esplenectomia, para receber o tratamento convencional (77 pacientes) ou injeções subcutâneas semanais de romiplostim (157 pacientes). Os desfechos primários foram as incidências de falha do tratamento e esplenectomia. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta plaquetária (contagem de plaquetas > 50.000/µL em qualquer consulta agendada), desfechos de segurança, e a qualidade de vida. A taxa de resposta plaquetária do grupo romiplostim foi 2,3 vezes maior que a do grupo tratamento convencional (IC95%: 2,0–2,6). Os indivíduos do grupo romiplostim tiveram uma incidência significativamente menor de falha do tratamento (18 dos 157 pacientes [11%]) do que os do grupo tratamento convencional (23 dos 77 pacientes [30%], P<0,001) (RC com romiplostim = 0,31, IC95%: 0,15–0,61), e as razões para falha do tratamento foram uma ou mais das seguintes: sangramento maior, falta de eficácia, e mudança de tratamento devida a efeito colateral ou sangramento graves. A esplenectomia também foi realizada com menos frequência no grupo romiplostim (9% [14/157 pacientes]) do que no grupo tratamento convencional (36% [28/77 pacientes], P<0,001) (RC = 0,17, IC95%: 0,08–0,35). O grupo romiplostim teve uma

menor taxa de eventos de sangramentos, menos transfusões sanguíneas (41 transfusões em 12/154 pacientes [8%] vs 76 em 13/75 pacientes [17%]), e maiores aumentos na qualidade de vida do que o grupo tratamento convencional (avaliada no escore ITP-PAQ [*Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*]). Mais de 90% dos indivíduos de todo o estudo tiveram ao menos 1 evento adverso, sendo cefaleia e fadiga os mais comuns. Ocorreram eventos adversos graves em 23% dos pacientes recebendo romiplostim (35 de 154, pois 3 não receberam medicamento), e em 37% dos pacientes recebendo o tratamento convencional (28 de 75, pois 2 não receberam medicamento), com eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorrendo em 5% (7 de 154) e 8% (6 de 75) dos pacientes, respectivamente. O evento adverso grave mais comum foi a trombocitopenia, ocorrendo em 3% dos que receberam romiplostim (5 de 154) e em 12% dos que receberam o tratamento convencional. Não houve diferença significativa na incidência de eventos trombóticos. Ocorreram 2 cânceres hematológicos, todos no grupo tratamento convencional. Conforme o Gráfico 1, o Gráfico 2 e o Gráfico 3, a eficácia do tratamento foi muito maior com o romiplostim, e a percentagem de pacientes com falha do tratamento e que necessitaram de esplenectomia foi muito inferior à do tratamento convencional. Portanto, esse estudo também demonstrou a efetividade do romiplostim no tratamento da

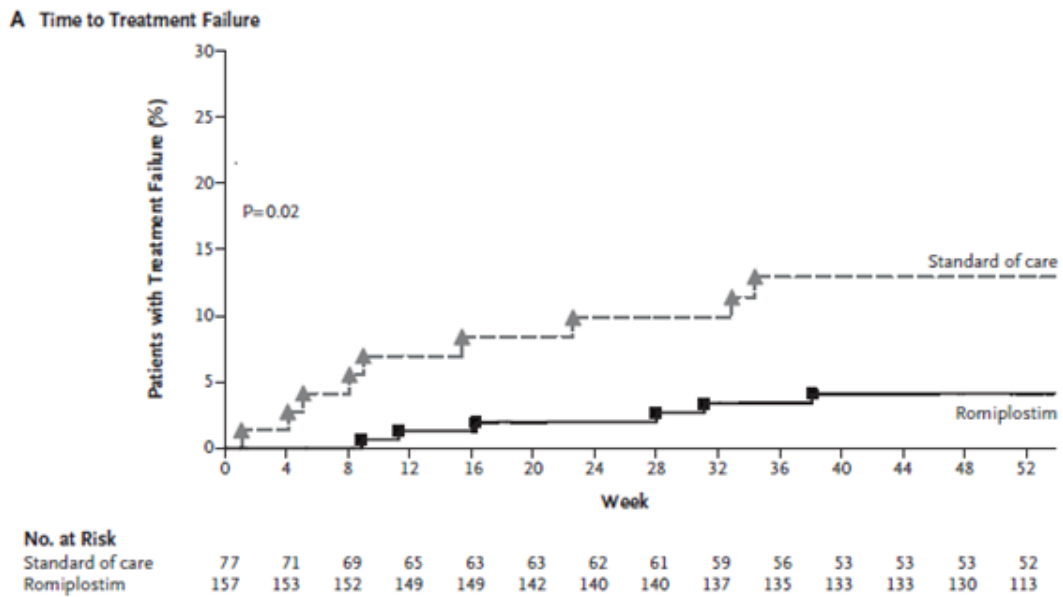
PTI.

Gráfico 1: Média das Contagens de Plaquetas dos grupos Romiplostim e Tratamento Convencional.



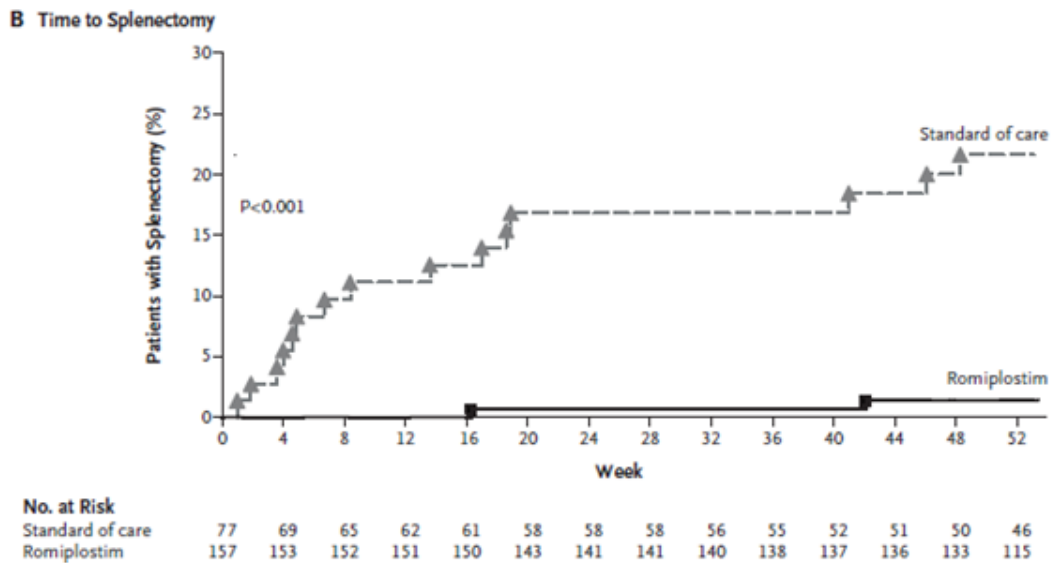
Fonte: Kuter DJ *et al.*⁸ (Adaptado)

Gráfico 2: Tempo para falha do tratamento. Percentagem cumulativa dos pacientes com falha do tratamento.



Fonte: Kuter DJ *et al.*⁸ (Adaptado)

Gráfico 3: Tempo para esplenectomia. Percentagem cumulativa dos pacientes submetidos à esplenectomia.



Fonte: Kuter DJ *et al.*⁸ (Adaptado)

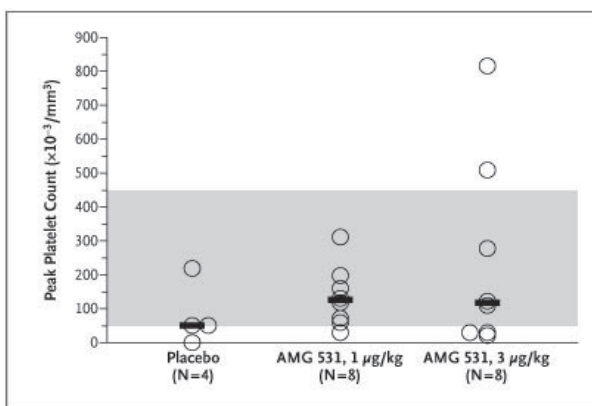
Publicado em 2012 no *American Journal of Hematology*,¹⁵ o estudo “*Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care*” comparou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com PTI não esplenectomizados, tratados com romiplostim ou com o tratamento convencional. Foram analisados 234 pacientes, sendo 157 tratados com romiplostim, e 77 com tratamento convencional. O tratamento da PTI mostrou melhora da QVRS nos escores ITP-PAQ (*Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*). O ITP-PAQ consiste em 44 itens que compreendem 10 escalas; cada escala tem um escore de 0 a 100, com os maiores escores indicando melhor qualidade de vida (QV). Quatro escalas medem a saúde física: Sintomas, Preocupação, Fadiga e Atividade. Duas escalas medem a saúde emocional: Medo e Saúde Psicológica. As quatro escalas restantes medem outros aspectos de QV: QV no Trabalho, QV Social, QV Reprodutiva Feminina, e QV Geral. Tanto o grupo romiplostim quanto o grupo tratamento convencional apresentaram melhora estatisticamente significativa durante o período de 52 semanas de tratamento. Quanto à mudança ocorrida nos escores desde o início do estudo até o final, o grupo romiplostim mostrou significativamente maiores melhoras comparado com o grupo tratamento convencional, nas seguintes escalas do ITP-PAQ: Sintomas ($P = 0,013$), Preocupação ($P = 0,0076$), Atividade ($P = 0,0246$), Saúde Psicológica ($P = 0,0490$), Medo ($P = 0,0001$), QV Geral ($P = 0,0246$), e QV Social ($P = 0,0020$). Não foi observada diferença entre os dois grupos na escala Fadiga ($P = 0,34$). Para uma avaliação de resultado relatado pelo paciente (RRP), como uma avalia-

ção com o ITP-PAQ, os pacientes são os principais interessados. Portanto, uma mudança relevante em uma medida RRP é aquela que o paciente consideraria benéfica ou prejudicial. A menor diferença em uma medida de RRP que um paciente consideraria benéfica ou prejudicial, independentemente de resultar em uma alteração no tratamento ou atendimento clínico do paciente, é conhecida como diferença importante mínima (DIM). Para o ITP-PAQ, a DIM foi estimada em 8 a 12 pontos para Sintomas, Preocupação, Saúde Psicológica, QV Geral e QV Social, e 10 a 15 pontos para Fadiga e Atividade. A DIM não está disponível para Medo, Saúde Reprodutiva Feminina ou QV no Trabalho. O fato de que as melhorias nas pontuações de Atividade excederam a DIM apenas para aqueles que receberam romiplostim é importante. Isso sugere que os pacientes perceberam mais de uma melhora tanto na capacidade de se exercitar quanto na de participar de atividades esportivas após receberem romiplostim.

No ensaio clínico randomizado multicêntrico, de fases 1 e 2, “*AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP*”, publicado em 2006 no *New England Journal of Medicine*,⁹ o objetivo primário foi avaliar a segurança do romiplostim (naquela época chamado de AMG 531) e o objetivo secundário foi avaliar as contagens de plaquetas durante e após o tratamento. Aqui, são relatados apenas os resultados da fase 2, visto que apenas nela há comparação com placebo. Na fase 2, 21 pacientes (17 no grupo romiplostim, e 4 no grupo placebo) foram aleatoriamente designados para receber um total de 6 injeções subcutâneas semanais de romiplostim (1, 3, ou 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ou placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram hematomas, equimoses, ou ambos (em 59% do grupo

romiplostim e 75% do grupo placebo); epistaxe (41% e 50%, respectivamente); cefaleia leve a moderada (29% e 0%, respectivamente), e bolhas na mucosa oral (também 29% e 0%, respectivamente). Três pacientes (2 do placebo e 1 do romiplostim) tiveram eventos adversos graves. Nenhum paciente teve teste positivo para anticorpos contra romiplostim ou TPO. O estudo encerrou o grupo com 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pois 1 paciente teve contagem plaquetária de 520.000/ μL no dia 21. Em 12 dos 16 pacientes tratados com romiplostim com uma dose semanal de 1 ou 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, o intervalo-alvo foi alcançado (10 pessoas) ou excedido (2 pacientes), e em 9 destes pacientes, a resposta plaquetária ocorreu na primeira avaliação no dia 8 de acompanhamento. Um total de 14 pacientes tratados com romiplostim tiveram aumentos nas contagens de plaquetas de pelo menos 20.000/ μL . O pico médio das contagens de plaquetas foi de 135.000/ μL e 241.000/ μL nos grupos que receberam 1 e 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente, e de 81.000/ μL no grupo placebo; estas contagens foram 8,5, 17, e 2,7 vezes maiores que as contagens da linha de base, respectivamente. Um paciente do grupo placebo teve remissão espontânea; este paciente passara por esplenectomia 3,5 meses antes de ser incluído no estudo. A contagem de plaquetas na linha de base da fase 1 foi preditiva de resposta plaquetária (quanto maior a linha de base, maior a probabilidade de resposta plaquetária, $P = 0,049$). Conforme mostrado no Gráfico 4, o pico na contagem de plaquetas foi superior no grupo que recebeu romiplostim, indicando maior eficácia no tratamento da PTI, sem aumento na incidência de eventos adversos, de modo que o romiplostim foi seguro e eficaz.

Gráfico 4: Pico na contagem de plaquetas na fase 2.



As contagens de plaquetas estão arredondadas para as dezenas, por razões de exibição. A área sombreada mostra o intervalo-alvo de plaquetas. As contagens de plaquetas associadas com o uso de medicamento de resgate foram excluídas. As barras horizontais indicam as médias dos valores. Fonte: Bussel JB *et al.*⁹

CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados obtidos nas revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados que fizeram parte deste estudo, foi possível atingir os objetivos deste trabalho. A efetividade do uso do romiplostim no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (imunológica) ficou muito clara, com resultados animadores. Desta forma, a administração de romiplostim se mostra uma potente e segura opção para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática, elevando consistentemente a contagem de plaquetas e eliminando transfusões de concentrados de plaquetas e, consequentemente, reduzindo as tantas complicações clínicas relacionadas à transfusão, proporcionando tratamento eficaz e qualidade de vida aos doentes com púrpura trombocitopênica idiopática, e atendendo à demanda de pacientes Testemunhas de Jeová, que rejeitam as transfusões, sem elevar a incidência de eventos adversos totais, de eventos adversos graves e de eventos adversos trombóticos. Portanto, há potencial de maior difusão da sua utilização na prática médica hematológica.

REFERÊNCIAS:

1. Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 3ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Roca; 2016.
2. Konkle BA. Disorders of Platelets and Vessel Wall. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. p. 822-830.
3. Abrams CS. Thrombocytopenia. In: Goldman L, Schafer AI (eds.). Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 1123-1132.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 9ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2016.
5. Lourenço DM. Púrpura Trombocitopênica Imunológica. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R (eds.). Tratado de Hematologia. São Paulo, SP: Editora Atheneu; 2013. p. 605-611.
6. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. Crit Care (London, England). 2018 Oct 27;22(1):271.
7. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood. 2009 Mar 5;113(10):2161-71.

- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889-99.
8. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1672-81. DOI:10.1056/NEJMoa054626.
 9. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)*. 2009 Jul;23(8):704-9.
 10. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania. Por que as Testemunhas de Jeová não aceitam transfusão de sangue? [acesso em 29 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.jw.org/pt/testemunhas-de-jeova/perguntas-frequentes/por-que-testemunhas-jeova-nao-transfusao-sangue/>
 11. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol*. 2019 May;185(3):503-513.
 12. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6):e0198504. DOI:10.1371/journal.pone.0198504.
 13. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):118-132.
 14. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol*. 2012 May;87(5):558-61.