



## Uso do eltrombopag para tratamento da púrpura trombocitopênica imune

### Use of eltrombopag for the treatment of immune thrombocytopenic purpura

Recebido em 10/06/2012

Aceito em 14/08/2012

Luiz Felipe Savignon<sup>1\*</sup> & Maria Eline Matheus<sup>1,2</sup>

Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, 13400-911, Piracicaba, SP, Brasil

#### RESUMO

Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) é uma doença caracterizada pela baixa concentração plasmática de plaquetas, que após apresentarem anticorpos aderidos a sua membrana são destruídas por macrófagos. A doença se torna crônica após 6 meses e os tratamentos atuais incluem corticóides, imunoglobulinas e esplenectomia, que é a cirurgia para a retirada do baço. Novos tratamentos com agonista dos receptores da trombopoietina, entre eles, o eltrombopag, estão apresentando excelentes resultados e se mostrando como uma alternativa importante para o tratamento da PTI. O objetivo foi buscar artigos em sites científicos que comprovem eltrombopag como uma nova e revolucionária opção de tratamento para a doença. A conclusão do estudo foi a de que eltrombopag terá uso inicialmente limitado a pacientes com contra-indicações a esplenectomia. No entanto, se os dados mais recentes suportarem a ausência de toxicidade em períodos mais longos, o eltrombopag será um medicamento de primeira linha, poupando os pacientes da cirurgia.

**Palavras-Chaves:** Rituximab, PTI, Esplenectomia

#### ABSTRACT

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is a disease characterized by low plasma concentration of platelets that after presenting antibodies attached to their membrane are destroyed by macrophages. The disease becomes chronic after 6 months and current treatments include corticosteroids, immunoglobulins or splenectomy, which is surgery to remove the spleen. New treatments with the thrombopoietin receptor agonist, including the eltrombopag, are showing excellent results and proving to be an important alternative for treatment of ITP. The objective was to get articles on websites scientific showing the eltrombopag as a new and revolutionary treatment option for the disease. The conclusion was that use of eltrombopag will initially be limited to patients with contraindications to splenectomy. However, if the most recent bear the lack of toxicity over longer periods, eltrombopag is a first-line drug, saving patients from surgery.

**Keywords:** Rituximab, ITP, Splenectomy

#### INTRODUÇÃO

Trombocitopenia significa um número muito baixo de plaquetas circulantes no sangue. Como consequência, ocorre pequenas hemorragias puntiformes em todos os tecidos do corpo, deixando a pele com manchas arroxeadas, dando a doença o nome de Púrpura Trombocitopênica (Guyton & Hall, 2011). Na púrpura trombocitopênica imune (PTI) são formados anticorpos específicos que reagem com plaquetas (IgG, geralmente). Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida

médio plaquetário e, conseqüentemente, a uma menor contagem de plaquetas circulantes. A doença se torna crônica após 6 meses e a incidência de mortalidade no mundo por essa doença é de cerca de 2-3% (Godeau & Bierling, 2008). A incidência global da PTI é de 1 a 10 por 100.000 em países industrializados. Como a maioria das outras doenças autoimunes, a PTI é mais comum entre adultos, e assim, as mulheres são mais frequentemente afetadas do que homens: 72% dos pacientes com idade acima de 10 anos são mulheres e 70% dessas mulheres tem menos de 40 anos. No entanto, essa preponderância de mulheres tem sido questionada (Panzer & Pabinger, 2009).

\* Contato: Luiz Felipe Savignon, Rua Miguel Lemos número 54 apartamento 404, Copacabana, Rio de Janeiro – RJ, CEP 22071000, Tel.: +55 (21) 9964-001, E-mail: lfsavignon@hotmail.com

Os pacientes com trombocitopenia leve a moderada (acima de 30.000 até 50.000/ $\mu$ L) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento. Estima-se que somente cerca de 20% desse grupo necessitará de algum tipo de tratamento nos anos seguintes. Na maioria das crianças e em alguns adultos, a PTI é uma doença aguda, que melhora espontaneamente dentro de meses. Em um pequeno número de crianças e na maioria adultos, a PTI pode ser crônica e pouco responsiva aos tratamentos. A maioria dos pacientes trombocitopênicos tem experiências hemorrágicas. O tratamento medicamentoso deve ser reservado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (abaixo de 20.000/ $\mu$ L) ou com sangramentos (Portielje *et al* 2001).

Os corticóides estão indicados no tratamento inicial de adultos com trombocitopenia grave assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves. O esquema inicial é feito usando-se dexametasona (40 mg/dia) por 4 dias consecutivos (Cheng *et al.*, 2003). Outro esquema preconizado é o uso de prednisona, 1,0 a 2,0 mg / kg. Alternativamente, se a contagem de plaquetas permanece abaixo de 20.000/ microlitro ou se houver a necessidade de uma resposta rápida, o tratamento com prednisona pode ser completada com metilprednisolona intravenosa, 5 a 30 mg / kg (Bussel, 2006).

Em alguns casos, pode-se usar também imunoglobulina humana intravenosa e anti-D (Neylon *et al.*, 2003). Nos pacientes com falha aos corticosteróides e à imunoglobulina humana, esplenectomia (retirada do baço) é a opção terapêutica de escolha. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos. No caso da cirurgia, agentes de diversas classes farmacológicas são usados em pacientes com PTI refratária à esplenectomia, entre eles, azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina. (Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, portaria SAS/MS nº 715, de 17 de dezembro de 2010), ou mais atualmente, o eltrombopag olamina equivalente a 25 mg de eltrombopag (Promacta® / Revolade®).

Eltrombopag é um agonista dos receptores da trombopoietina (TPO). A TPO endógena é a citocina central envolvida na regulação da megacariópoiese e na produção de plaquetas, e é o ligante endógeno para o R-TPO. Eltrombopag interage com o domínio transmembranar do R-TPO humano e inicia uma cascata de sinalização similar, mas não idêntica, a da TPO, induzindo a proliferação e a diferenciação dos megacariócitos a partir das células progenitoras da medula óssea (Abe *et al.*, 2011). A molécula tem 442 Da e o medicamento é de administração oral, dada uma vez ao dia na dose de 25-75 mg. O Eltrombopag tem ligação específica ao receptor de TPO e liga-se apenas aos receptores na TPO em seres humanos e chimpanzés. Esta especificidade de espécie é atribuída ao aminoácido que está presente na posição 499 na região transmembranar do receptor de TPO: histidina em humanos e em chimpanzés. (Kuter & Gernsheimer, 2009).

A posologia de eltrombopag deverá ser individualizada

com base na contagem de plaquetas do doente. O objetivo do tratamento com eltrombopag não deverá ser o de normalizar o nível da contagem de plaquetas, mas manter a contagem de plaquetas acima do nível de risco hemorrágico (> 50.000/ $\mu$ L) (Agência Europeia de Medicamentos, 2011).

O objetivo desse estudo é demonstrar a eficácia do uso do eltrombopag em pacientes não esplenectomizados nos quais a cirurgia é contra-indicada e em pacientes com PTI refratária à esplenectomia e a comparação do uso desse medicamento em relação às terapias existentes atualmente.

#### MÉTODOS:

A busca de artigos para a produção desse estudo foi conduzida procurando-se as palavras Eltrombopag e Revolade nos sites Pubmed e ScienceDirect, além do uso de livros acadêmicos e sites na internet de confiança, como o site da agência europeia de medicamentos. Foram usados apenas artigos escritos em inglês e francês.

#### DISCUSSÃO:

Atualmente, os tratamentos padrões inicial para a PTI incluem, como dito anteriormente, corticóides, imunoglobulina intravenosa e anti-D (para pacientes Rh + e funciona melhor em não-esplenectomizados) (Psaila e Bussel, 2007). Estes agentes são eficazes no curto prazo e a maioria dos pacientes não alcançam a remissão espontânea, entretanto, a esplenectomia é o curso de ação recomendado. O sucesso após 10 anos da cirurgia é de aproximadamente 65% para todos os pacientes e 85% não apresentam complicações na primeira semana após a cirurgia (Bussel, 2009a). Apesar disso, tem com um pequeno risco de complicações cirúrgicas, infecções pós-operatórias, e, raramente, mortalidade. Muitas vezes, é evitado porque os pacientes são avessos à cirurgia e/ou porque os médicos preferem tratamento alternativo com terapias medicamentosas. Outras opções de tratamento para pacientes com PTI refratário ou esplenectomizados são geralmente menos bem sucedidas e estão associados com significativos efeitos colaterais. Tratamentos atuais para a PTI refratária deixam muito a desejar, em parte devido à sua eficácia variável e potencial eventos adversos graves. Assim, a avaliação clínica de agonistas da trombopoietina, como o Rituximab e o eltrombopag, representam uma importante área de pesquisa para o tratamento da PTI crônica, que podem permitir que os pacientes evitem a esplenectomia ou oferecer aos pacientes que não respondem às opções de tratamento (McMillan, 2007).

Corticóides, mais tipicamente utilizados, tem elevada toxicidade e menor eficácia. Mostra-se que este tratamento não deve ser prolongado para além de dois meses, sob pena de expor os pacientes a ocorrência de complicações infecciosas graves e até risco de vida (Portielje *et al.* 2001). Para PTI crônica refratária, agentes quimioterápicos imunossupressores, tais como, ciclofosfamida, vincristina, micofenolato, azatioprina mofetil e ciclosporina, podem ser utilizados, como agentes únicos ou em combinação. Significativos efeitos colaterais, incluindo nefrotoxicidade, infecção e malignidade, limitam a sua utilidade para uso a longo prazo. O tratamento com

imunoglobulina IV e anti-D produzem uma alta mais rápida na contagem de plaquetas do que os corticosteróides. Eventos adversos incluem náuseas, dor de cabeça, febre e calafrios. Porém, o custo desse tratamento é considerável, além do pequeno risco de transmissão infecciosa (Psaila e Bussel, 2007). Já com eltrombopag, a hemoglobina, os glóbulos brancos e a homeostasia mantiveram-se estáveis, sem mudanças clínicas observadas, tornando-se uma opção de destaque no tratamento da PTI antes da esplenectomia, assim como depois (Bussel, 2006).

Apesar de análogos da trombopoietina terem causado reações imunológicas adversas (devido a reação com trombopoietina endógena), os agonistas de receptores da trombopoietina de segunda geração estão em fase final de desenvolvimento clínico e parece ser promissor. Em particular, o eltrombopag, que parece aumentar com segurança e manter a produção de plaquetas em pacientes com doença refratária. No entanto, os efeitos a longo prazo estão sendo avaliados e o papel exato desses agentes na estratégia global de tratamento da PTI crônica ainda está sendo estabelecido (Nurden *et al.*, 2009).

O Etlrombopag olamina (anteriormente SB497115) é um composto orgânico desenvolvido pela GlaxoSmithKline. É uma molécula pequena, membro da classe de moléculas bifenilhidrazinas, contendo uma extremidade lipofílica e uma extremidade hidrofóbica e um centro quelante de metal (fig 1) (Zhang & Kolesar, 2007).

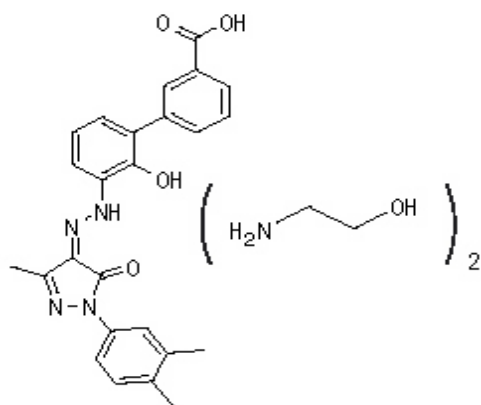


Figura 1. Fórmula estrutural de eltrombopag olamina. Nome químico da molécula: 3'-[(2Z)-2-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-meil-5-oxo-1,5-dihidro-4H-pirazol-4-ilidene] diazanyl]-2'-hidroxibifenil-3-ácido carboxílico composto com 2-aminoetanol (1:2). Fórmula empírica:  $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$ .

O composto tem um grupo ácido (COOH), grupos lipofílicos (CH<sub>3</sub>) e um metal quelante no centro (Zhang & Kolesar, 2007).

Em estudos pré-clínicos, o eltrombopag mostrou estimular a diferenciação de megacariócitos humanos e a proliferação em uma forma dose dependente para ativar o receptor da TPO em humanos e chimpanzês. Experimentos sugeriram que eltrombopag interage com TPO-R em uma distância do sítio de ligação para a TPO endógena (Stasi *et al.*, 2010). Um ensaio clínico de fase I em seres humanos

saudáveis foi conduzido para avaliar a farmacodinâmica, farmacocinética e segurança do eltrombopag por via oral, quando administrada uma vez ao dia. Setenta e três voluntários saudáveis do sexo masculino foram randomizados em seis grupos de 12 indivíduos para receber eltrombopag ou placebo durante 10 dias em doses crescentes de 5, 10, 20, 30, 50 e 75 mg. O Etlrombopag levou a um aumento de plaquetas de uma maneira dose-dependente, com nove em nove pacientes que alcançaram um aumento superior a 20% de plaquetas acima da linha de base nos grupos de tratamento de 50 e 75 mg, e 6 em 9 pacientes que usaram 30 mg. A média no aumento de plaquetas para 30, 50 e 75 mg foram de 24,1, 42,9 e 50,4%, respectivamente. A função plaquetária, medida por agregação plaquetária, não foi afetada pelo eltrombopag. (Wang *et al.*, 2011).

Um ensaio clínico de fase II (Bussel *et al.*, 2009) foi lançado para determinar a eficácia de eltrombopag na PTI. Neste ensaio, 118 pacientes com contagem de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L, tendo falhado em pelo menos uma terapia anterior (47% tinham se submetidos a esplenectomia) foram randomizados e divididos em grupos de placebo, 30, 50 ou 75 mg de eltrombopag diariamente por até 6 semanas. O estudo resultou na contagem de plaquetas acima de 50.000/ $\mu$ L em 28%, 70% e 81% dos pacientes, respectivamente. Além disso, 14%, 37% e 50% dos pacientes recebendo 30 mg, 50 mg e 75 mg de eltrombopag, respectivamente tiveram contagem de plaquetas acima de 200.000/ $\mu$ L. Níveis mais altos de plaquetas foram alcançados mais cedo nos pacientes que receberam doses mais elevadas. Setenta e oito por cento dos pacientes mantiveram uma contagem de plaquetas superior a 50.000/ $\mu$ L por mais de metade do seu tempo no estudo (média de 194 dias). Eventos tromboembólicos foram observados em quatro pacientes, todos eles tinham algum fator de risco para trombose. Após 12 semanas, menos de 5% do pacientes relataram sangramento clinicamente significativo em relação a mais de 20% no início do estudo. Todas as doses foram bem toleradas, e não houve diferença significativa entre o placebo e o eltrombopag (11% no grupo de placebo obteve resposta).

A menor dose de eltrombopag foi considerada ineficaz. Mais de 80% dos pacientes que tomaram as duas doses mais altas tiveram um aumento de plaquetas por 15 dias. A incidência de efeitos adversos foi semelhante para todos os quatro grupos de estudo, com dor de cabeça sendo o mais comum. Houve um único caso de progressão da catarata, mas isso não foi relacionado ao estudo. Houve um óbito em um paciente com co-morbidades, que recebeu a dose de 50 mg de eltrombopag. A autópsia concluiu que a morte foi causada por tromboembolismo nos pequenos vasos do fígado e rins, que não foi relacionado ao eltrombopag.

O estudo de fase III duplo-cego controlado com placebo de seis semanas feito por Bussel e colaboradores (Bussel *et al.*, 2009) com 114 pacientes (76 no grupo do eltrombopag e 38 no grupo de placebos) de 63 lugares e 23 países, com PTI crônica e com contagem plaquetária inferior a 30.000/ $\mu$ L de sangue confirmou os resultados do estudo de fase II. Os pacientes foram tratados com 50 mg por dia com a opção de aumentar a dose para 75 mg após 3 sema-

nas se não houvesse resposta (contagem de plaquetas de 50.000/ $\mu$ L ou mais). Análise primária foi a proporção de doentes que atingiram contagem de plaquetas de 50.000/ $\mu$ L ou mais no dia 43. No final do julgamento, 16% do grupo placebo e 59% dos pacientes que receberam eltrombopag atingiram contagens > 50.000/ $\mu$ L ( $p < 0,0001$ ). A resposta ao eltrombopag em comparação com placebo não foi afetada pelo status da esplenectomia ou pelo número de tratamentos anteriores. Dos 34 pacientes na análise de eficácia que aumentaram sua dose de eltrombopag, 10 (29%) responderam. A contagem de plaquetas geralmente retornou aos valores basais dentro de duas semanas após o término do tratamento. A mediana da contagem de plaquetas foram 18.000/ $\mu$ L, e 69.000/ $\mu$ L no grupo placebo e grupo do eltrombopag, respectivamente. Os sangramentos foram reduzidos com o tratamento. No grupo placebo, um paciente foi retirado devido a uma contagem de plaquetas > 200.000/ $\mu$ L, 2 devido a eventos adversos, juntamente com cinco outras pessoas, deixando 30 pacientes para avaliação no dia 43, que foi o última observação levada adiante. Os respectivos números no grupo eltrombopag foram 18/3/3, assim, 52 estavam disponíveis para a avaliação no dia 43. Análise de regressão logística ajustados para variáveis de estratificação aleatória revelaram um forte efeito do fármaco sobre a contagem de plaquetas. Estas foram aumentadas já no dia 8-15 após o início do tratamento, e pouco mudou depois disso. Eventos adversos foram semelhantes em pacientes de ambos os grupos, mas náuseas ocorreu apenas em pacientes com eltrombopag.

Gregory Cheng (Cheng *et al.*, 2011a) realizou outro estudo de fase III, de 6 meses, randomizado, em pacientes com trombocitopenia de duração superior a seis meses que tiveram contagem de plaquetas inferior a 30.000/ $\mu$ L. Cento e trinta e cinco pacientes foram alocados no grupo do eltrombopag e 62 no grupo placebo. Setenta e um pacientes (36%) não tinham conseguido uma resposta sustentada após a esplenectomia. Os pacientes foram tratados com 50mg de eltrombopag diariamente. Aumento da dose (até um máximo de 75 mg uma vez por dia) foram autorizados após o dia 22 para pacientes com contagem de plaquetas inferior a 50.000/ $\mu$ L e diminuída para 25 mg se a contagem de plaquetas ultrapassasse 200.000/ $\mu$ L e descontinuado se a contagem ultrapassasse 400.000/ $\mu$ L em qualquer momento. Pacientes que obtiveram contagem de plaquetas de 100.000/ $\mu$ L por pelo menos duas semanas consecutivas poderiam reduzir ou interromper tratamentos concomitantes. O estudo teve como resultado 106 (79%) pacientes no grupo eltrombopag respondendo ao tratamento pelo menos uma vez durante o estudo, em comparação com 17 (28%) pacientes no grupo placebo. (Definidos como uma contagem de plaquetas de 50.000 – 400.000/ $\mu$ L). O estudo também demonstrou uma taxa de resposta durável em 19 (51%) dos 37 esplenectomizados e 38 (66%) dos 58 não esplenectomizados no grupo do eltrombopag. 59% dos pacientes que receberam eltrombopag foram capazes de interromper ou reduzir a dose de medicamentos para PTI concomitante em comparação com 32% daqueles que receberam placebo. Menos pacientes no grupo do eltrombopag (18%) necessitaram de tratamentos de resgate em relação ao

grupo do placebo (40%). As chances de sangramento clinicamente significativo eram 65% menor em pacientes tratados com eltrombopag do que naqueles que receberam placebo. O estudo concluiu que eltrombopag parece ser benéfico para os pacientes que têm PTI refratária, que não responderam a esplenectomia, ou outros tratamentos, tais como corticóides, imunoglobulinas, ou rituximab e continuam a ter sangramentos, e também parece ser uma alternativa para aqueles pacientes que não tenham sido submetidos a esplenectomia seja porque não são candidatos adequados ou porque eles querem evitar o procedimento. Esse estudo mostrou ainda que 7% dos pacientes que receberam eltrombopag e 3% do grupo placebo tiveram aumento na alanina transferase 3 vezes superior ao limite normal, sugerindo o risco de hepatotoxicidade.

A revista The Lancet, volume 377, também chama a atenção para outro dado da pesquisa de Gregory Cheng *et al.*, 2011b, que utilizou pacientes de diferentes etnias, o fato de que os pacientes do leste asiático têm uma maior resposta à exposição ao eltrombopag, e, portanto, exigem uma dose mais baixa, do que os não asiáticos. De acordo com o mesmo artigo, a dose recomendada para pacientes do leste asiático é de 25 mg uma vez ao dia. Sem essa redução da dose, a incidência de eventos adversos poderia ter sido maior, no julgamento de Cheng e dos colegas.

Um estudo francês sobre o Rituximabe (Godeau *et al.*, 2008), que incluiu 65 pacientes adultos com PTI entre 6 meses e 30 anos com contagem plaquetária abaixo de 30.000/ $\mu$ L mostrou uma resposta de 40% sustentada, sem efeitos adversos graves. Estes resultados sugerem que o rituximab pode representar uma alternativa à esplenectomia durante a PTI crônica. Todavia, como o eltrombopag demonstrou em estudos randomizados que ele foi capaz de causar um aumento na contagem de plaquetas significativa em até 80% dos pacientes que sofrem de PTI crônica com menos de 30.000/ $\mu$ L de plaquetas e o fracasso de uma terapia de primeira linha, poderia haver uma mudança na estratégia, confirmando os testes em maior escala (Godeau & Bierling, 2008).

Um outro artigo de James Bussel (Bussel 2009b) discute o tratamento com Rituximab apontando que existem vantagens e desvantagens. É uma alternativa para quem não quer fazer a cirurgia. Estima-se que aproximadamente um terço dos pacientes terão uma resposta completa (contagem normal de plaquetas sem manutenção), seguindo um padrão de tratamento com 375 mg intravenosa por semana durante 4 semanas, mas a maioria dos pacientes perderá a resposta após 3 anos de tratamento. A taxa de sucesso a longo prazo é entre 30% e 40% em pacientes com doença refratária.

O mecanismo de ação do eltrombopag contribuiu para a descoberta de que ele parece igualmente eficaz em pacientes refratários e não refratários. Dessa forma, o eltrombopag mostra ser uma vantagem significativa e podendo representar uma primeira classe de agentes terapêuticos que podem liderar o caminho para outras moléculas miméticas de citocinas (Perugini *et al* 2009).

Para além da sua eficácia antes e após esplenectomia, traz como novidade o fato de que ele não é um produto do sangue, evitando assim o risco potencial de doenças

infecciosas, e que ao contrário da maioria das terapias atuais, não é um imunossupressor (Stasi *et al.*, 2010).

A trombose é um dos potenciais riscos do uso de medicamentos de segunda geração de receptores de trombopoietina. Embora a taxa de eventos tromboembólicos em pacientes na clínica nos ensaios com o eltrombopag não tenham sido observados, o súbito afluxo de uma grande proporção de plaquetas jovens com o aumento da atividade significaria que os pacientes idosos ou outros com transtornos com fatores de risco trombótico devem ter uma atenção especial (Wang *et al.*, 2011).

Outros efeitos adversos incluem fibrose da medula óssea e hepatotoxicidade sendo os efeitos mais graves e náuseas e vômitos como os mais comuns. O eltrombopag também está sendo avaliada no tratamento de trombocitopenia secundária à hepatite C, quimioterapia, leucemia aguda, e mielodisplasias. Ensaios pré-clínicos de eltrombopag demonstraram uma associação com formação de catarata em roedores jovens, mas isso não foi observada em estudos conduzidos em primatas. Os ensaios clínicos com este agente têm incorporado programas de triagem ocular extensa e nenhuma evidência deste efeito foi detectada em seres humanos (Zhang & Kolesar, 2011).

Um estudo composto de 26 indivíduos (14 homens e 12 mulheres) chegou a conclusão que eltrombopag tem interação medicamentosa com cálcio e portanto, com anti-ácidos, mas o C<sub>max</sub> de eltrombopag não muda significativamente quando o fármaco é administrado com um intervalo de 4 horas. A precipitação do eltrombopag quando administrado com anti-ácido foi coerente visto que sua estrutura tem um centro quelante. Assim, a administração de eltrombopag deve ser consistente no que diz respeito a alimentação, e separados pelo menos 4 horas de alimentos ricos em cálcio e outros medicamentos e suplementos que contenham cátions polivalentes, tais como ferro, cálcio, alumínio, magnésio, selênio e zinco (Zhang & Kolesar, 2011).

## CONCLUSÃO

Muitos estudos clínicos de fase III estão em andamento, mas eltrombopag recebeu aprovação da FDA em novembro de 2008. Até agora, os resultados do medicamento são notáveis em pelo menos dois aspectos: primeiro, a taxa de sucesso do tratamento foi independente de qualquer modalidade de estratificação como resposta anterior para drogas ou a esplenectomia, e foi associado com muito poucos e leves efeitos adversos, não diferentes daqueles experimentado por pacientes que receberam placebo. A maioria dos outros tratamentos têm uma elevada taxa de insucesso e os pacientes experimentam efeitos adversos significativos (Panzer & Pabinger, 2009). O papel do eltrombopag em pacientes com PTI será determinado pelo seu preço e, como dados de segurança a longo prazo ainda são escassos, o seu uso inicial será, provavelmente, limitado a pacientes com contra-indicações a esplenectomia. No entanto, se os dados mais recentes suportarem a ausência de toxicidade em períodos mais longos, eltrombopag será um medicamento de primeira linha, poupando os pacientes da esplenectomia (Tanimoto *et al.*, 2011).

## REFERÊNCIAS

- Abe M & Suzuki K & Sakata C & Sugasawa K & Hirayama F & Koga Y & Kawasaki T & Naganuma S & Itoh H. Pharmacological profile of AS1670542, a novel orally-active human thrombopoietin receptor agonist *Original Research Article*. *European Journal of Pharmacology*, 650 (1): 58-63, 2011.
- Bussel J. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults *Original Research Article*. *Seminars in Hematology*, 43 (5): S3-S10, 2006.
- Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A & Jenkins JM & Roychowdhury D & Mayer B & Stone N & Arning M. Effect of *eltrombopag* on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Original Research Article*. *The Lancet*, 373 (9664): 641-648, 2009.
- Bussel JB . Traditional and New Approaches to the Management of Immune Thrombocytopenia: Issues of When and Who to Treat *Review Article*. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 23 (6): 1329-1341, 2009a.
- Bussel JB. Therapeutic Approaches to Secondary Immune Thrombocytopenic Purpura *Original Research Article*. *Seminars in Hematology*, 46 (2): S44-S58, 2009b.
- Cheng Y, Wong RS & Soo YO. *Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone*, *N Engl J Med*, 349: 831-836, 2003.
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL & Busse JB. *Eltrombopag* for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study *Original Research Article*. *The Lancet*, 377 (9763): 393-402, 2011a.
- Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Aivado M, Brainsky A & Bussel JB. *Eltrombopag* for chronic immune thrombocytopenia – Authors' reply. *The Lancet*, 377 (9781): 1919-1920, 2011b.
- Guyton AC & Hall JE, *Tratado de fisiologia médica*, 12.ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 483 p
- Godeau B & Bierling. *Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte*. *La Presse Médicale*, 37 (9): 1292-1298, 2008.
- Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrère F, Fenaux P & Cheze S. *Rituximab efficacy and safety in adultsplenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura. Results of a prospective multicenter phase 2 study*. *Blood*: 37: 1292-1298, 2008.
- Jenkins JM & Williams D & Deng Y. *Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonis*. *Blood*, 109: 4739-4741, 2007.
- Kuter DJ & Gernsheimer TB. *Thrombopoietin and Platelet Production in Chronic Immune Thrombocytopenia* *Review Article*. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 23 (6): 1193-1211, 2009.

McMillan, R. Immune-Mediated Thrombocytopenias: Focus on Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Hematology*, 44 (5): S1-S2, 2007

Neylon AJ, Saunders PW, Howard M, Proctor SJ & Taylor PR. *Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: prospective study of a population-based cohort of 245 patients*. *Br J Haematol*, 122: 966-974, 2003.

Nurden AT, Viallard JF & Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura *Review Article*. *The Lancet*, 373 (9674): 1562-1569, 2009.

Panzer S & Pabinger I. *Eltrombopag* in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Lancet*, 373 (9664): 607-608, 2009.

Perugini M, Varelias A, Sadlon T & D'Andrea RJ: Hematopoietic growth factor mimetics: From concept to clinic *Review Article*. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20 (1): 87-94, 2009.

Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC & Brand A. *Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura*. *Blood*, 97: 2549-2554, 2001.

Psaila, B & Bussel BJ. Immune Thrombocytopenic Purpura *Review Article*. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21 (4): 743-759, 2007.

Stasi R, Bosworth J, Rhodes E, Shannon MS, Willis F. & Smith ECG. Thrombopoietic agents *Original Research Article*. *Blood Reviews*, 24 (4-5): 179-190, 2010.

Tanimoto T, Fukunaga S, Hori A, Yagasaki F & Ono S. *Eltrombopag* for chronic immune thrombocytopenia. *The Lancet*, 377 (9781): 1919, 2011.

Wang T, Wang Z & Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura *Review Article*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 77 (3): 172-183, 2011.

Zhang Y & Kolesar JM. *Eltrombopag*: An Oral Thrombopoietin Receptor Agonist for the Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura *Review Article*. *Clinical Therapeutics*, 33 (11): 1560-1576, 2011.

Agência Europeia de Medicamentos. Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001110/WC500089964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf)>. Acesso em dezembro de 2011

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, portaria SAS/MS nº 715, de 17 de dezembro de 2010. Disponível em

<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_purpura\\_trombocitop\\_idiop.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_purpura_trombocitop_idiop.pdf)>. Acesso em dezembro de 2011.