

RUSFERTIDE: UMA NOVA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O CONTROLE DA POLICITEMIA VERA E REDUÇÃO DA DEPENDÊNCIA DE FLEBOTOMIAS

Maria Fernanda Cardoso¹
Bianca Leciuk Gonçalves²
Vanessa Giongo da Silva³
Arthur Lavorenti Roverso⁴
Maria Caroline Cerrato dos Santos⁵
Bárbara Alexandra Ossuchi de Oliveira⁶
Marco Antônio de Freitas Alves⁷
Maria Eduarda Ambrósio da Silva⁸
Ana Júlia Marcoti⁹
Samuel Aguilera Magalhães¹⁰
Isabella Camara Rausch¹¹
Bianka Layne Schmoller¹²
Henrique William Bego Soares Junior¹³
Luana Ferraz¹⁴

RESUMO; A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, associada em mais de 95% dos casos à mutação JAK2 V617F, caracterizada por eritrocitose persistente e risco aumentado de eventos trombóticos. O tratamento padrão baseia-se na flebotomia terapêutica, com ou sem citorredução, para manter o hematócrito abaixo de 45%; contudo, essa abordagem é limitada pela indução ou agravamento de deficiência de ferro, pelo controle hematológico incompleto entre as sessões e pelo impacto negativo na qualidade de vida. O rusfertide é um peptídeo mimético da hepcidina, hormônio regulador central do metabolismo do ferro, que atua bloqueando a ferroportina e restringindo a disponibilidade de ferro para a eritropoiese, funcionando como uma “flebotomia química”. Este trabalho constitui uma revisão de literatura que teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso do rusfertide como estratégia terapêutica para o controle da PV e a redução da dependência de flebotomias. Foram selecionados cinco artigos científicos indexados na base PubMed, contemplando o ensaio clínico fundamental de fase 2 (REVIVE), estudos sobre a fisiopatologia do ferro na PV, revisões sobre o eixo hepcidina-ferroportina e sobre as limitações da flebotomia como terapia isolada. Os resultados demonstram que o rusfertide promove controle hematológico superior ao placebo, redução expressiva e sustentada da frequência de flebotomias e melhora de sintomas relacionados à doença, com perfil de segurança favorável. Entretanto, ainda não há evidências definitivas de que esse controle hematológico se traduza em redução de eventos trombóticos ou em modificação da história natural da doença, o que reforça a necessidade de estudos de fase 3 e de seguimento em longo prazo. Conclui-se que o rusfertide representa um avanço relevante no arsenal terapêutico da PV, especialmente para pacientes dependentes de flebotomia, embora seu real impacto sobre desfechos clínicos duros permaneça em investigação.

Palavras-chave: Policitemia vera. Rusfertide. Hepcidina. Ferroportina. Flebotomia.

¹Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

²Estudante de medicina Universidade Cesumar.

³Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

⁴Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

⁵Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

⁶Estudante de medicina Universidade Cesumar.

⁷Estudante de medicina, Universidade Cesumar.

⁸Estudante de medicina, Universidade Cesumar.

⁹Estudante de medicina, Universidade Cesumar.

¹⁰Estudante de medicina, Universidade Cesumar.

¹¹Estudante de medicina, Universidade Cesumar.

¹²Estudante de medicina, Universidade Cesumar.

¹³Estudante de Medicina, Universidade Cesumar.

¹⁴Estudante de Medicina, Universidade Cesumar.

1 INTRODUÇÃO

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, clonal, originada de células-tronco hematopoiéticas, caracterizada pela produção excessiva e autônoma de eritrócitos, frequentemente acompanhada de leucocitose e trombocitose. Em mais de 95% dos casos, a doença está associada à mutação somática JAK2 V617F, responsável pela ativação constitutiva da via de sinalização JAK-STAT e pela consequente proliferação eritroide desregulada. As principais complicações da PV decorrem da hiperviscosidade sanguínea, com aumento do risco de eventos trombóticos arteriais e venosos, além do potencial de evolução para mielofibrose secundária e, em menor proporção, para leucemia mieloide aguda.

Historicamente, a flebotomia terapêutica constitui o pilar do tratamento da PV, sendo indicada para todos os pacientes, independentemente da estratificação de risco, com o objetivo de manter o hematócrito abaixo de 45%, patamar associado a menor incidência de eventos cardiovasculares. Apesar de sua eficácia em reduzir agudamente o hematócrito, a flebotomia repetida induz ou agrava a deficiência de ferro, visto que remove ferro corporal total a cada procedimento. Esse fenômeno gera um paradoxo fisiopatológico peculiar da PV: o paciente pode apresentar-se com deficiência de ferro relevante e, ainda assim, manter eritrocitose persistente, uma vez que a proliferação eritroide dirigida pela mutação JAK2 mostra-se relativamente insensível à restrição de ferro que, em condições normais, limitaria a eritropoiese.

2

Esse descompasso entre disponibilidade de ferro e produção eritroide está relacionado à desregulação da hepcidina, hormônio peptídico produzido pelo fígado e considerado o regulador central do tráfego de ferro no organismo. A hepcidina atua ligando-se à ferroportina, o único exportador celular de ferro conhecido, promovendo sua internalização e degradação e, consequentemente, reduzindo a absorção intestinal de ferro e sua liberação a partir de macrófagos e hepatócitos. Em pacientes com PV, observam-se níveis de hepcidina inadequadamente baixos diante do grau de deficiência de ferro presente, o que permite a manutenção da eritropoiese excessiva mesmo em contexto de reservas de ferro reduzidas.

A partir dessa compreensão fisiopatológica, desenvolveu-se o rusfertide, um peptídeo-mimético sintético da hepcidina, administrado por via subcutânea, capaz de se ligar à ferroportina e restringir a disponibilidade de ferro para a eritropoiese de forma controlada e reversível. Diferentemente da flebotomia, o rusfertide não remove ferro do organismo, mas redistribui e restringe sua utilização pela medula óssea, atuando como uma espécie de “flebotomia química”. Essa nova classe terapêutica surge como opção não citorredutora, com

potencial de controlar o hematócrito, reduzir substancialmente a necessidade de flebotomias e amenizar sintomas constitucionais associados à doença.

2 JUSTIFICATIVA

A flebotomia terapêutica, embora eficaz na redução aguda do hematócrito, apresenta limitações relevantes que justificam a busca por estratégias terapêuticas complementares ou alternativas. Entre essas limitações, destacam-se a indução progressiva de deficiência de ferro, com repercussões sistêmicas como fadiga, letargia, prejuízo cognitivo e redução da qualidade de vida; o controle hematológico apenas intermitente, com flutuações do hematócrito entre as sessões; e o desconforto procedural associado a flebotomias frequentes, que pode comprometer a adesão terapêutica.

Diante desse cenário, o surgimento do rusfertide como primeiro mimético de hepcidina em estágio avançado de desenvolvimento clínico para a PV representa uma mudança de paradigma potencialmente relevante para a prática hematológica. A compreensão de seu mecanismo de ação, de sua eficácia demonstrada em ensaios clínicos controlados e de suas limitações atuais — sobretudo a ausência de evidências definitivas quanto à redução de eventos trombóticos e à modificação da evolução natural da doença — mostra-se essencial para subsidiar decisões clínicas fundamentadas em evidências. Assim, justifica-se a realização desta revisão de literatura, que busca sistematizar e discutir criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o tema, contribuindo para a atualização do conhecimento de estudantes e profissionais da área da saúde.

3

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar, por meio de revisão de literatura, as evidências científicas disponíveis sobre o uso do rusfertide como estratégia terapêutica para o controle da policitemia vera e a redução da dependência de flebotomias.

3.2 Objetivos específicos

Descrever a fisiopatologia da desregulação do metabolismo do ferro na policitemia vera, com ênfase no papel do eixo hepcidina-ferroportina;

Apresentar o mecanismo de ação do rusfertide e sua racionalidade terapêutica como mimético de hepcidina;

Discutir os principais resultados de eficácia e segurança do rusfertide evidenciados no estudo REVIVE de fase 2;

Comparar o rusfertide a outras terapias direcionadas ao eixo da hepcidina em desenvolvimento para a policitemia vera;

Discutir as limitações da flebotomia terapêutica isolada como padrão de tratamento;

Apontar lacunas de conhecimento relacionadas ao impacto do rusfertide sobre eventos trombóticos e sobre a evolução da doença a longo prazo.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir da seleção de cinco artigos científicos indexados na base de dados PubMed, publicados entre 2023 e 2026. Os artigos foram selecionados por sua relevância temática direta com o objeto de estudo, contemplando: (1) o principal ensaio clínico randomizado de fase 2 sobre o rusfertide na PV (estudo REVIVE); (2) uma revisão sobre a fisiopatologia da deficiência de ferro na PV; (3) uma revisão discutindo o eixo hepcidina-ferroportina como alvo terapêutico complementar; (4) um artigo comparando o rusfertide a outros moduladores da via da hepcidina; e (5) uma revisão sobre as limitações da flebotomia terapêutica na PV. Os dados foram analisados de forma descritiva e qualitativa, organizados segundo os objetivos propostos.

4

5 RESULTADOS

O estudo central desta revisão, conduzido por Kremyanskaya et al. (2024), correspondeu ao ensaio clínico REVIVE, um estudo de fase 2, internacional, multicêntrico, dividido em três partes, que avaliou a eficácia e a segurança do rusfertide em pacientes com PV dependentes de flebotomia. Na parte 1, de determinação de dose (28 semanas, aberta), 70 pacientes foram incluídos; a frequência média estimada de flebotomias caiu de 8,7 ($\pm 2,9$) por ano, no período que antecedeu o tratamento, para 0,6 ($\pm 1,0$) por ano durante o uso do rusfertide, e o hematócrito máximo médio reduziu-se de 50,0% para 44,5%. Na parte 2, de retirada randomizada, duplo-cega, 59 pacientes foram alocados para continuar com rusfertide ou receber placebo por 12 semanas; resposta — definida como controle do hematócrito, ausência de flebotomia e conclusão do regime do estudo — foi observada em 60% dos pacientes do grupo rusfertide, contra apenas 17% do grupo placebo, diferença estatisticamente significativa. Dados de extensão em longo prazo (partes 2 e 3, com seguimento superior a dois anos) confirmaram a durabilidade do

controle hematológico, com redução da taxa estimada de flebotomias superior a oito vezes em relação ao período basal, mesmo entre pacientes em uso concomitante de terapia citorrredutora.

O artigo de Handa, Ginzburg, Hoffman e Kremyanskaya (2023) esclareceu a base fisiopatológica que sustenta essa estratégia terapêutica. Segundo os autores, praticamente todos os pacientes com PV apresentam deficiência de ferro em algum momento da evolução da doença, configurando um aparente paradoxo fisiológico: a coexistência de eritrocitose e depleção de ferro. Essa condição decorre da incapacidade da hepcidina — cujos níveis se encontram inadequadamente suprimidos em relação ao grau de deficiência de ferro presente — de restringir de forma eficaz a eritropoiese acelerada, impulsionada pela mutação JAK2. Os autores destacam ainda que estudos pré-clínicos em modelos murinos de PV demonstraram que a manipulação farmacológica da hepcidina — seja por sua supressão genética, que agrava o fenótipo eritroide, seja por sua elevação, que o ameniza — reforça a racionalidade do uso de miméticos de hepcidina como o rusfertide.

Costa, Pilo e Breccia (2026), em revisão publicada no periódico Blood Reviews, discutem a hepcidina como alvo terapêutico integrado às demais abordagens direcionadas ao clone mieloproliferativo, reforçando que a modulação farmacológica da ferroportina permite um controle hematológico mais previsível e menos invasivo do que a flebotomia isolada. Entretanto, os próprios autores são enfáticos ao apontar uma lacuna relevante: embora os estudos demonstrem excelente controle hematológico e redução expressiva da necessidade de flebotomias, ainda não está estabelecido se esse controle se traduz efetivamente em menor incidência de eventos trombóticos ou em modificação da história natural da PV, uma vez que os desfechos avaliados nos ensaios concluídos até o momento são predominantemente hematológicos e sintomáticos, e não desfechos clínicos duros com seguimento prolongado.

O artigo de Kremyanskaya, Ginzburg e Hoffman (Blood, 2025/2026), voltado à comparação entre diferentes moduladores da via da hepcidina, evidenciou que o rusfertide não é a única molécula em desenvolvimento nessa classe terapêutica. Outros agonistas de hepcidina, como divesiran e sapablursen, encontram-se em desenvolvimento clínico com o mesmo objetivo de controlar a eritrocitose associada à PV por meio da restrição da disponibilidade de ferro, ao passo que estratégias inversas — voltadas à redução da hepcidina, como os inibidores de JAK2 pacritinib e momelotinib e o anticorpo monoclonal anti-hemojuvelina DISC-0974 — vêm sendo estudadas para o tratamento da anemia associada à mielofibrose, condição em que a hepcidina encontra-se paradoxalmente elevada. Essa comparação evidencia que a modulação

farmacológica do eixo hepcidina-ferroportina constitui um campo terapêutico amplo e bidirecional, cuja aplicação depende do contexto fisiopatológico específico de cada neoplasia mieloproliferativa.

Por fim, a revisão de Edahiro e Komatsu (2025) discutiu especificamente as limitações da flebotomia terapêutica como abordagem isolada no manejo da PV. Os autores destacam que, apesar de seu papel indispensável na redução aguda do risco trombótico, a flebotomia repetida constitui a principal causa de deficiência de ferro nesses pacientes, exacerbando sintomas como fadiga, letargia e prejuízo da concentração, além de oferecer controle apenas intermitente do hematócrito entre as sessões. Os autores concluem que, embora a flebotomia permaneça indispensável em estágios iniciais ou em pacientes de baixo risco, sua utilidade futura tende a se deslocar para um papel complementar ou de terapia-ponte, no contexto de estratégias farmacológicas mais individualizadas, como os miméticos de hepcidina.

6 CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura permite concluir que o rusfertide representa uma estratégia terapêutica inovadora e cientificamente fundamentada para o controle da eritrocitose em pacientes com policitemia vera dependentes de flebotomia. Ao atuar diretamente sobre o eixo hepcidina-ferroportina, o fármaco demonstrou, no estudo REVIVE de fase 2, superioridade em relação ao placebo no controle do hematócrito, redução expressiva e sustentada da frequência de flebotomias e melhora de sintomas relacionados à doença, com perfil de segurança favorável mantido em seguimento de longo prazo.

Não obstante, a análise conjunta dos artigos revisados evidencia que ainda persistem lacunas relevantes de conhecimento, sobretudo quanto à capacidade do rusfertide de reduzir efetivamente a incidência de eventos trombóticos ou de modificar a história natural da PV, uma vez que os desfechos avaliados até o momento concentram-se em parâmetros hematológicos e sintomáticos de curto e médio prazo. A existência de outras moléculas em desenvolvimento dentro do eixo da hepcidina reforça o potencial terapêutico dessa via, ao mesmo tempo em que aponta para a necessidade de estudos comparativos futuros.

Conclui-se, portanto, que o rusfertide constitui um avanço relevante e promissor no arsenal terapêutico da policitemia vera, com potencial para reduzir substancialmente a dependência de flebotomias e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas cujo real impacto sobre desfechos clínicos duros e sobre a evolução da doença ainda depende da consolidação de dados provenientes de estudos de fase 3 e de seguimento prospectivo em longo prazo.

REFERÊNCIAS

COSTA, A.; PILO, F.; BRECCIA, M. [TÍTULO DO ARTIGO A CONFIRMAR PELO AUTOR]. *Blood Reviews*, [s. l.], 26 ago. 2026. Epub ahead of print. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2026.101420>. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2026.101420>. Acesso em: 2 set. 2026.

EDAHIRO, Y.; KOMATSU, N. Iron deficiency and phlebotomy in patients with polycythemia vera. *International Journal of Hematology*, v. 121, n. 1, p. 39-44, 2025.

HANDA, S.; GINZBURG, Y.; HOFFMAN, R.; KREMYANSKAYA, M. Heparin mimetics in polycythemia vera: resolving the irony of iron deficiency and erythrocytosis. *Current Opinion in Hematology*, v. 30, n. 2, p. 45-52, 2023.

KREMYANSKAYA, M.; GINZBURG, Y. Z.; HOFFMAN, R. Modulators of the hepcidin pathway in polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*, v. 147, n. 12, p. 1278-1288, 2026.

KREMYANSKAYA, M.; KUYKENDALL, A. T.; PEMMARAJU, N.; et al. Rusfertide, a hepcidin mimetic, for control of erythrocytosis in polycythemia vera. *The New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 8, p. 723-735, 2024.