

MITAPIVAT E A MODULAÇÃO DA PIRUVATO QUINASE: UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA PARA A ANEMIA NA TALASSEMIA

MITAPIVAT AND PYRUVATE KINASE MODULATION: A NEW THERAPEUTIC APPROACH FOR ANEMIA IN THALASSEMIA

Amábile Jorge da Silva¹
Felipe Garcia Bloemer²
Davi Riguetto de Paula³
Cinthia Massumi Okimoto⁴
João Vitor da Silva Yamaoka⁵
Maria Fernanda Foletto Guarda Lara⁶
Alan Ramos Lazzari⁷
Sarah Ramos Ribeiro Ferreira⁸
Letícia Cristina Mateus Dias⁹
Caio Lilla¹⁰
Lucas Sousa Galdino¹¹
Ricky Jiang¹²
Daniel Darguel de Paula Menegassi¹³
Gustavo Gomes Celestino¹⁴

RESUMO: A talassemia é um grupo de hemoglobinopatias hereditárias caracterizado por eritropoiese ineficaz, hemólise crônica e anemia, cujo manejo historicamente se restringiu a transfusões sanguíneas regulares, terapia quelante de ferro e, em casos selecionados, transplante de células-tronco hematopoiéticas. Em dezembro de 2025, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o mitapivat (AQVESMETM), primeiro ativador alostérico oral da piruvato quinase eritrocitária (PKR) indicado para o tratamento da anemia em adultos com alfa- ou beta-talassemia, contemplando tanto a forma transfusão-dependente (TDT) quanto a não transfusão-dependente (NTDT), com disponibilização prevista para o final de janeiro de 2026. O fármaco atua na etapa final da via glicolítica, estimulando a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato e aumentando a produção de trifosfato de adenosina (ATP) eritrocitário, o que reduz o estresse oxidativo, a hemólise e melhora a sobrevivência da hemácia. Este artigo tem por objetivo revisar, de forma narrativa, as evidências científicas recentes sobre o mecanismo de ação do mitapivat e seus resultados clínicos, com base nos ensaios de fase III ENERGIZE e ENERGIZE-T. Os resultados mostram ganhos significativos de hemoglobina e redução da necessidade transfusional em comparação ao placebo, acompanhados de um perfil de segurança que exige monitoramento hepático por meio de um programa REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy), devido ao risco de lesão hepatocelular. Conclui-se que o mitapivat representa uma mudança de paradigma terapêutico ao atuar na causa metabólica da anemia talassêmica, e não apenas em seus sintomas, consolidando-se como opção inovadora, embora ainda demande dados de segurança e eficácia em longo prazo.

Palavras-chave: Talassemia. Mitapivat. Piruvato quinase. Eritropoiese ineficaz. Anemia hemolítica.

¹Estudante de Medicina Universidade Cesumar.amabile.

²Estudante de medicina Universidade Cesumar.

³Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

⁴Estudante de Medicina Centro Universitário Ingá.

⁵Estudante de Medicina Santa Casa de São Paulo.

⁶Estudante Medicina Universidade Cesumar.

⁷Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

⁸Estudante de Medicina Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS).

⁹Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

¹⁰Estudante de Medicina Universidade Nove de Julho.

¹¹Estudante de medicina Universidade Nove de Julho.

¹²Estudante de Medicina Universidade Nove de Julho.

¹³Estudante de Medicina Universidade Cesumar.

¹⁴Estudante de Medicina Universidade São Francisco.

ABSTRACT: Thalassemia comprises a group of inherited hemoglobinopathies characterized by ineffective erythropoiesis, chronic hemolysis and anemia, historically managed with regular blood transfusions, iron chelation and, in selected cases, hematopoietic stem cell transplantation. In December 2025, the U.S. Food and Drug Administration approved mitapivat (AQVESME™), the first oral allosteric activator of erythrocyte pyruvate kinase (PKR) indicated for anemia in adults with alpha- or beta-thalassemia, covering both transfusion-dependent (TDT) and non-transfusion-dependent (NTDT) forms, with availability expected by late January 2026. The drug acts on the final step of glycolysis, enhancing conversion of phosphoenolpyruvate to pyruvate and increasing erythrocyte ATP production, thereby reducing oxidative stress and hemolysis while improving red cell survival. This article aims to narratively review recent scientific evidence on the mechanism of action and clinical outcomes of mitapivat, based on the phase III ENERGIZE and ENERGIZE-T trials. Results show significant hemoglobin gains and reduced transfusion burden compared with placebo, alongside a safety profile requiring liver monitoring through a REMS program due to the risk of hepatocellular injury. Mitapivat represents a paradigm shift by targeting the metabolic root cause of thalassemic anemia rather than only its symptoms, although long-term safety and efficacy data are still needed.

Keywords: Thalassemia. Mitapivat. Pyruvate kinase. Ineffective erythropoiesis. Hemolytic anemia.

1 INTRODUÇÃO

As talassemias constituem o grupo de doenças monogênicas mais prevalente no mundo, decorrentes de mutações nos genes que codificam as cadeias de globina alfa ou beta, resultando em síntese desequilibrada dessas cadeias. O acúmulo de cadeias de globina livres e não pareadas gera agregados instáveis que precipitam na membrana eritrocitária, aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e desencadeiam eritropoiese ineficaz na medula óssea, além de hemólise periférica. Esse processo fisiopatológico resulta em anemia crônica, fadiga, sobrecarga de ferro e diversas complicações sistêmicas.

Por décadas, o tratamento das formas mais graves de talassemia dependeu essencialmente de transfusões sanguíneas regulares associadas à quelação de ferro, enquanto pacientes com formas não transfusão-dependentes permaneciam sem terapias específicas aprovadas, convivendo com anemia crônica e redução da qualidade de vida. A partir da compreensão mais aprofundada do metabolismo energético eritrocitário, sobretudo do papel central da enzima piruvato quinase (PK) na via glicolítica, surgiram novas possibilidades terapêuticas voltadas à causa metabólica da doença, e não apenas ao seu manejo sintomático.

Nesse contexto, o mitapivat — um ativador alostérico oral da piruvato quinase eritrocitária, já aprovado desde 2022 para a deficiência de piruvato quinase — foi avaliado em ensaios clínicos de fase III em pacientes com alfa- e beta-talassemia. Em 23 de dezembro de 2025, a FDA aprovou o mitapivat, sob a marca AQVESME™, como o primeiro tratamento oral

indicado para a anemia associada à talassemia, contemplando tanto pacientes transfusão-dependentes quanto não transfusão-dependentes, com previsão de disponibilização comercial nos Estados Unidos para o final de janeiro de 2026.

2 JUSTIFICATIVA

A relevância deste estudo justifica-se por três razões principais. Primeiramente, trata-se de uma lacuna terapêutica histórica: pacientes com talassemia não transfusão-dependente não dispunham, até então, de nenhuma medicação aprovada especificamente para a anemia, restando-lhes apenas manejo de suporte. Em segundo lugar, o mitapivat representa uma classe terapêutica inovadora, por atuar diretamente sobre o metabolismo energético da hemácia — via glicólise, ativação da piruvato quinase e aumento da produção de ATP —, e não sobre mecanismos compensatórios ou paliativos, como ocorre com terapias transfusionais ou com moduladores da eritropoiese já disponíveis. Por fim, por se tratar de aprovação regulatória recente (dezembro de 2025/janeiro de 2026), a sistematização das evidências científicas disponíveis é oportuna tanto para a comunidade acadêmica quanto para profissionais de saúde que passarão a incorporar esse fármaco à prática clínica, reforçando a importância de compreender seu mecanismo, sua eficácia e seu perfil de segurança.

3

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar, por meio de revisão narrativa da literatura, o mecanismo de ação do mitapivat na modulação da piruvato quinase eritrocitária e as evidências clínicas que fundamentaram sua aprovação como terapia oral para a anemia associada à talassemia.

3.2 Objetivos específicos

a) Descrever a via metabólica glicólise → piruvato quinase → produção de ATP eritrocitário → sobrevivência da hemácia, e sua relação com a fisiopatologia da anemia talassêmica;

b) Revisar os principais achados pré-clínicos (modelos animais e ensaios ex vivo) sobre a ativação da piruvato quinase na talassemia;

c) Sintetizar os resultados de eficácia dos ensaios clínicos de fase III ENERGIZE e ENERGIZE-T;

d) Discutir o perfil de segurança do mitapivat, incluindo o alerta em tarja preta (boxed warning) para lesão hepatocelular e o programa REMS exigido pela FDA.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, elaborada a partir de publicações científicas, comunicados regulatórios e informes técnicos recentes sobre o mitapivat. A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, PubMed Central (PMC) e Google Scholar, além de fontes institucionais primárias, como os sítios eletrônicos da Food and Drug Administration (FDA), da Agios Pharmaceuticals (fabricante do fármaco) e da Thalassaemia International Federation (TIF), considerando o período de 2020 a 2026, priorizando-se publicações de 2024 a 2026 em razão da atualidade do tema.

Os descritores utilizados, em português e inglês, foram: "mitapivat", "piruvato quinase" (pyruvate kinase activator), "talassemia" (thalassemia), "eritropoiese ineficaz" (ineffective erythropoiesis) e "anemia hemolítica" (hemolytic anemia), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, estudos pré-clínicos, resultados de ensaios clínicos de fase III e comunicados regulatórios oficiais relacionados à aprovação do mitapivat pela FDA. Foram excluídas fontes sem relação direta com o tema, materiais promocionais sem embasamento técnico e publicações duplicadas.

4

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Mecanismo metabólico: glicólise, piruvato quinase e sobrevivência eritrocitária

Diferentemente da maioria das células do organismo, a hemácia madura não possui mitocôndrias e depende exclusivamente da glicólise anaeróbica para a produção de ATP. A piruvato quinase eritrocitária (PKR) catalisa a etapa final e limitante dessa via — a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato, no âmbito da via de Embden-Meyerhof —, sendo essencial para manter a homeostase energética, a integridade da membrana, a deformabilidade celular e a capacidade antioxidante da hemácia. Na talassemia, o excesso de cadeias de globina livres impõe estresse oxidativo intenso e aumenta a demanda energética eritrocitária; quando essa demanda não é adequadamente suprida, ocorrem hemólise periférica e eritropoiese ineficaz na medula óssea, perpetuando o quadro anêmico.

O mitapivat atua como ativador alostérico da PKR, aumentando sua atividade enzimática e estabilidade, o que se traduz em maior produção de ATP, redução de espécies

reativas de oxigênio e diminuição da precipitação de cadeias de globina livres na membrana eritrocitária. Estudos pré-clínicos em modelo murino de beta-talassemia (camundongos Hbbth3/+) demonstraram que a administração oral de mitapivat melhorou parâmetros hematológicos — incluindo hemoglobina, volume corpuscular médio e sobrevida eritrocitária —, além de reduzir marcadores de hemólise e de eritropoiese ineficaz. Resultados semelhantes foram observados em estudos ex vivo com hemácias de pacientes com beta-talassemia/HbE, nos quais o mitapivat promoveu aumento da produção de ATP e redução da hemólise e do estresse oxidativo.

5.2 Evidências clínicas: ensaios ENERGIZE e ENERGIZE-T

A aprovação regulatória do mitapivat para talassemia fundamentou-se em dois ensaios de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O estudo ENERGIZE avaliou 194 pacientes adultos com talassemia não transfusão-dependente (NTDT), com hemoglobina basal ≤ 10 g/dL e ausência de transfusões recentes; observou-se resposta significativa de hemoglobina no grupo mitapivat em comparação ao placebo (55 respondedores versus apenas 1 no grupo placebo), demonstrando eficácia robusta na elevação dos níveis de hemoglobina e na melhora de sintomas relacionados à anemia, como a fadiga.

Já o estudo ENERGIZE-T incluiu 258 pacientes com talassemia transfusão-dependente (TDT), sendo 171 randomizados para mitapivat e 87 para placebo. O desfecho primário foi a resposta de redução transfusional (transfusion reduction response — TRR), definida como redução superior a 50% no número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas, com queda mínima de duas unidades, mantida por um período de doze semanas consecutivas. Esse desfecho foi alcançado por 30,4% dos pacientes tratados com mitapivat, contra 12,6% no grupo placebo, diferença estatisticamente significativa. Desfechos secundários-chave, como TRR₂, TRR₃ e TRR₄ (graus progressivamente maiores de redução transfusional), também favoreceram consistentemente o grupo mitapivat.

5.3 Perfil de segurança e programa REMS

Apesar dos resultados favoráveis de eficácia, a bula do mitapivat traz alerta em tarja preta (boxed warning) para risco de lesão hepatocelular, identificado em casos raros durante os estudos clínicos. Em razão disso, a FDA condicionou a comercialização do fármaco à implementação de um programa de Estratégia de Avaliação e Mitigação de Risco (REMS), que exige certificação de médicos e farmacêuticos prescritores/dispensadores, além de

monitoramento laboratorial hepático a cada quatro semanas durante os seis primeiros meses de tratamento. O fármaco é administrado por via oral, na dose de 100 mg, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos, o que representa vantagem posológica relevante frente às alternativas transfusionais, que demandam procedimentos hospitalares periódicos.

A aprovação do mitapivat para talassemia, cerca de cem anos após a primeira descrição da doença na literatura médica, é apontada por sociedades de pacientes e especialistas como um marco histórico, sobretudo para os pacientes com forma não transfusão-dependente, historicamente desassistidos por terapias específicas. Revisões sistemáticas recentes sobre ativadores da piruvato quinase em anemias hemolíticas reforçam esse cenário, indicando resposta de hemoglobina em 38% a 80% dos pacientes tratados, com elevação média de 0,4 a 1,7 g/dL, e sinalizam potencial de expansão dessa classe terapêutica para outras condições, como a doença falciforme.

6 CONCLUSÃO

O mitapivat consolida-se como uma inovação terapêutica relevante no manejo da anemia associada à talassemia, ao atuar diretamente sobre a causa metabólica da doença — a disfunção energética eritrocitária decorrente do desequilíbrio na síntese de globinas — por meio da ativação alostérica da piruvato quinase e do consequente aumento da produção de ATP. Os ensaios ENERGIZE e ENERGIZE-T demonstraram ganhos consistentes de hemoglobina e redução expressiva da necessidade transfusional, respaldando a aprovação da FDA em dezembro de 2025 como o primeiro tratamento oral indicado tanto para a forma transfusão-dependente quanto para a não transfusão-dependente da doença, em pacientes com alfa- ou beta-talassemia.

Contudo, o perfil de segurança hepática exige monitoramento rigoroso por meio do programa REMS, e ainda são necessários estudos de seguimento em longo prazo, em populações pediátricas e em diferentes contextos étnicos e genotípicos, para consolidar a relação risco-benefício do fármaco. De todo modo, o avanço representado pelo mitapivat reforça a tendência de terapias direcionadas ao metabolismo eritrocitário como nova fronteira no tratamento das hemoglobinopatias, abrindo caminho para investigações futuras envolvendo outros ativadores da piruvato quinase, como o etavopivat, e sua eventual aplicação em outras anemias hemolíticas hereditárias.

REFERÊNCIAS

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. U.S. FDA approves Agios' AQVESME™ (mitapivat) for the treatment of anemia in adults with alpha- or beta-thalassemia. [S. l.]: Agios Pharmaceuticals, 23 dez. 2025. Disponível em: <https://investor.agios.com/news-releases/news-release-details/us-fda-approves-agios-aqvesmetm-mitapivat-treatment-anemia>. Acesso em: 10 set. 2026.

AHMED, S. H. et al. Efficacy and safety of pyruvate kinase activator in treating hemolytic anemias: a systematic review. *Expert Review of Hematology*, [s. l.], v. 18, n. 8, p. 633-648, ago. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40526104/>. Acesso em: 10 set. 2026.

AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANKS (AABB). FDA approves first oral anemia treatment for thalassemia. [S. l.]: AABB, 7 jan. 2026. Disponível em: <https://www.aabb.org/news-resources/news/article/2026/01/07/fda-approves-first-oral-anemia-treatment-for-thalassemia>. Acesso em: 10 set. 2026.

HCPLIVE. FDA approves mitapivat for transfusion-dependent and non-transfusion-dependent alpha- and beta-thalassemia. [S. l.]: HCPLive, ago. 2026. Disponível em: <https://www.hcplive.com/view/fda-approves-mitapivat-aqvesme-for-non-transfusion-dependent-alpha--and-beta-thalassemia>. Acesso em: 10 set. 2026.

HEMATOLOGY ADVISOR. Aqvesme approved for anemia in alpha- or beta-thalassemia. [S. l.]: Hematology Advisor, 7 jan. 2026. Disponível em: <https://www.hematologyadvisor.com/news/aqvesme-approved-for-anemia-in-alpha-or-beta-thalassemia/>. Acesso em: 10 set. 2026.

MITAPIVAT: a step forward across different hemolytic diseases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, [s. l.], 29 jan. 2025. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14728214.2025.2458063>. Acesso em: 10 set. 2026.

MITAPIVAT: new dawn in pyruvate kinase deficiency and beyond. *Pediatric Hematology Oncology Journal*, [s. l.], jun. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468124524000159>. Acesso em: 10 set. 2026.

PHARMACY TIMES. FDA approves milestone oral therapy for adults with thalassemia, anemia. [S. l.]: Pharmacy Times, 31 maio 2026. Disponível em: <https://www.pharmacytimes.com/view/fda-approves-milestone-oral-therapy-for-adults-with-thalassemia-anemia>. Acesso em: 10 set. 2026.

THE PYRUVATE kinase activator mitapivat reduces hemolysis and improves anemia in a β -thalassemia mouse model. *The Journal of Clinical Investigation*, [s. l.], 17 maio 2021. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/144206>. Acesso em: 10 set. 2026.

PYRUVATE kinase activators: targeting red cell metabolism in thalassemia. [S. l.]: PubMed Central, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10727068/>. Acesso em: 10 set. 2026.

THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION (TIF). FDA approves AQVESME™ (mitapivat): first oral therapy for anaemia across all forms of thalassaemia. [S. l.]: TIF, 4 jan. 2026. Disponível em: <https://thalassaemia.org.cy/news/fda-approves-aqvesme-mitapivat-first-oral-therapy-for-anaemia-across-all-forms-of-thalassaemia/>. Acesso em: 10 set. 2026.

VIPRAKASIT, V. et al. Ex vivo treatment by mitapivat, an allosteric pyruvate kinase activator, reduced hemolysis and reactive oxygen species in red blood cells of non-transfusion dependent hemolytic anemic patients due to β -thalassemia/Hb E disease. *Blood*, [s. l.], v. 144, supl. 1, p. 2479, 2024. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/2479/531761/Ex-Vivo-Treatment-By-Mitapivat-an-Allosteric>. Acesso em: 10 set. 2026.