Mistura de cagrilintida-semaglutida: contexto de catálogo aberto e evidência de ensaios metabólicos

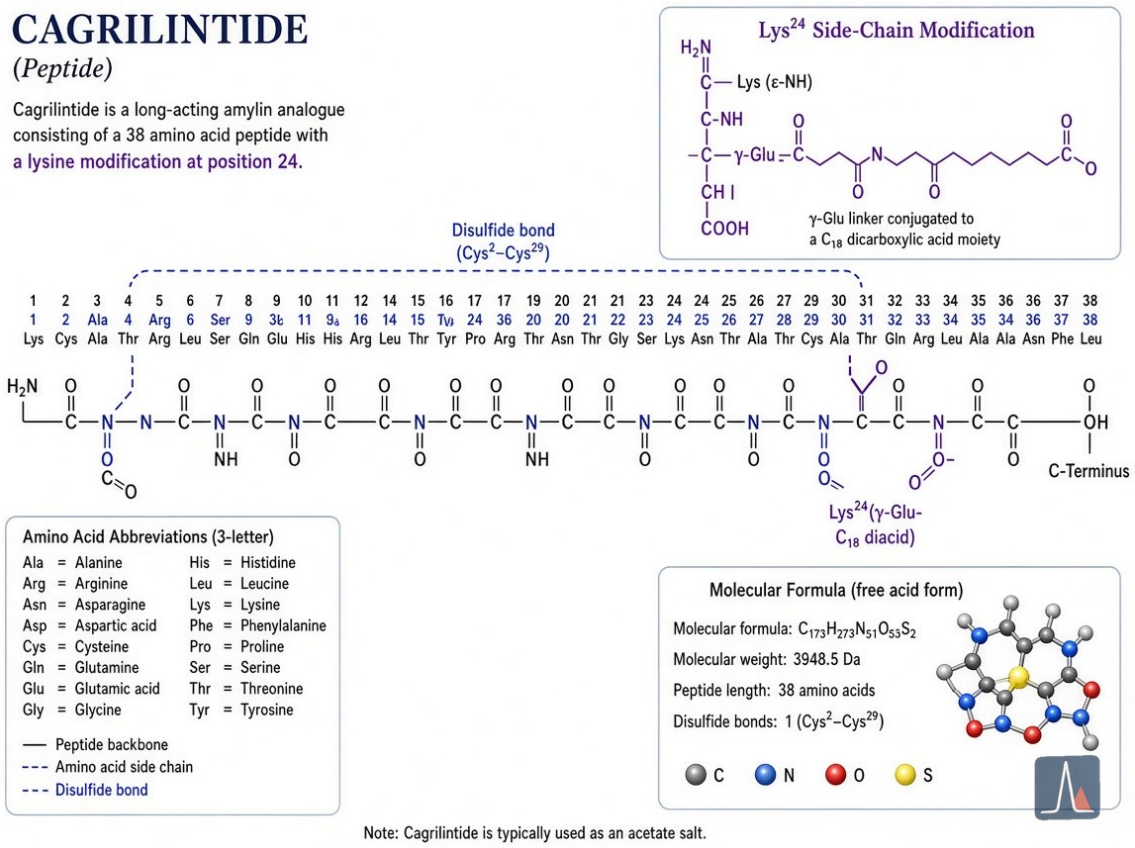
31 de outubro de 2026

A mistura de cagrilintida-semaglutida do catálogo aberto disponibiliza um emparelhamento de investigação de um agonista dos recetores da amilina e um agonista dos recetores de GLP-1 para estudos metabólicos laboratoriais. Ensaios aleatoriza

Mistura de cagrilintida-semaglutida: contexto de catálogo aberto e evidência de ensaios metabólicos

A entrada de catálogo aberto em /compounds/cagrilintide-semaglutide acompanha uma mistura de investigação definida ou um fornecimento emparelhado de dois péptidos sintéticos distintos de elevada pureza: o análogo acilado de ação prolongada da amilina cagrilintida e o agonista lipidado dos recetores de GLP-1 semaglutida. Os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial. Não são medicamentos. Relatar um ensaio em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma. Ensaios aleatorizados de fase 2 e de fase 3 que investigaram a coadministração ou a utilização em razão fixa dos dois péptidos (frequentemente designados CagriSema em programas de desenvolvimento clínico) mostraram efeitos aditivos ou sinérgicos na redução do peso corporal e no controlo glicémico que excedem os de qualquer um dos componentes isoladamente em adultos com excesso de peso, obesidade ou diabetes tipo 2. Os acontecimentos adversos gastrointestinais são o achado predominante de tolerabilidade e são, em geral, transitórios e ligeiros a moderados durante a escalada da dose. Este resumo limita-se estritamente à evidência sobre este emparelhamento listado no catálogo e não repete dados autónomos das entradas individuais de cagrilintida ou de semaglutida.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

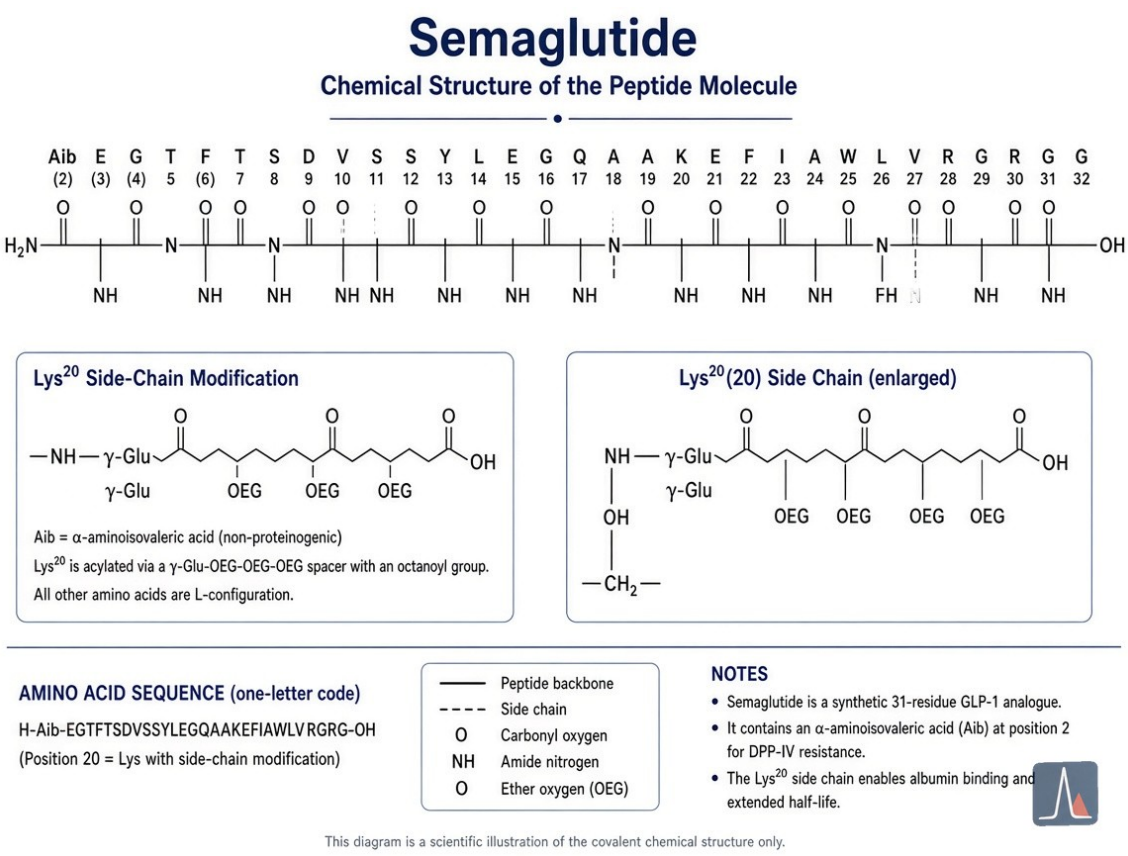


Estrutura química da cagrilintida.

Identidade química e contexto de catálogo

A cagrilintida é um análogo sintético de 38 aminoácidos da amilina humana, com substituições específicas de aminoácidos para estabilidade e uma cadeia lateral de diácido gordo C20 ligada através de um ligante para prolongar a semivida e o envolvimento recetorial. A semaglutida é um análogo de 31 aminoácidos do GLP-1(7-37), modificado com uma substituição por Aib na posição 8, arginina na posição 34 e uma acilação por diácido C18 na Lys26 através de um espaçador de ácido γ-glutâmico. O catálogo lista os dois como um emparelhamento específico (habitualmente fornecido como pós de elevada pureza separados ou coliofilizados) para apoiar a investigação laboratorial das suas ações complementares sobre os recetores da amilina (AMY1R/AMY3R formados pelo recetor da calcitonina mais RAMPs) e os recetores de GLP-1. Isto permite o estudo controlado da sinalização sinérgica de saciedade, do esvaziamento gástrico mais lento, da redução da ingestão alimentar e da melhoria da glucorregulação em modelos metabólicos in vitro, ex vivo ou animais. A mistura é reconstituída no laboratório com reagentes como água BAC ou água antibacteriana. É química e regulamentarmente distinta de qualquer coformulação farmacêutica de dose fixa, de produtos de agente único ou de misturas manipuladas não regulamentadas. A fundamentação do catálogo é indexar o emparelhamento biológico específico que tem sido objeto de extensa investigação mecanística e translacional, sublinhando que os materiais de investigação de catálogo aberto exigem verificação independente da identidade, da pureza, da estequiometria e da estabilidade.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

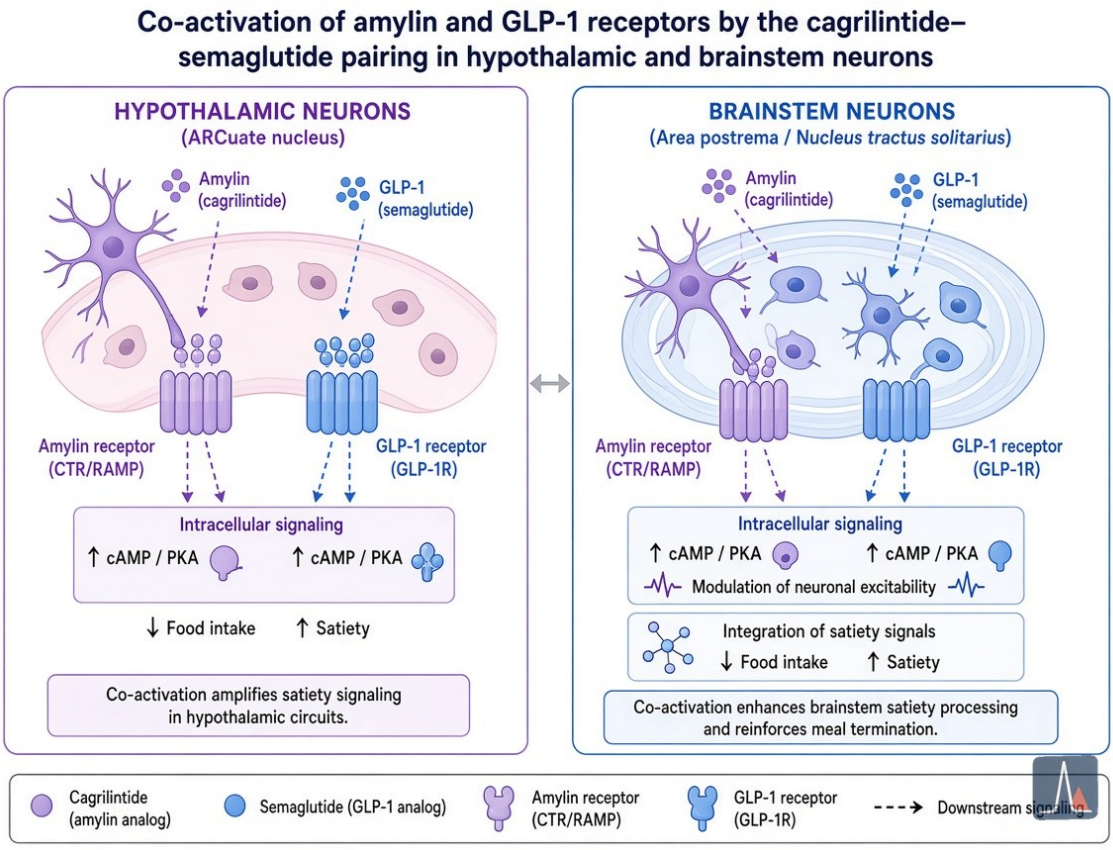


Estrutura química da semaglutida.

Farmacologia recetorial fundamental e estudos mecanísticos in vitro (artigos in vitro e de método, ~2018–2026)

Ensaios in vitro de ligação e de sinalização confirmam a elevada afinidade da cagrilintida e o envolvimento prolongado nos recetores da amilina, conduzindo a uma inibição potente das vias de ingestão alimentar em neurónios da área postrema e do hipotálamo. A semaglutida ativa potentemente os recetores de GLP-1, aumentando a secreção de insulina, suprimindo o glucagom e modulando circuitos centrais do apetite através de populações neuronais distintas, mas sobrepostas. Estudos de combinação em modelos celulares e tecidulares demonstram uma supressão complementar ou aditiva de sinais orexigénicos, uma saciedade acrescida e uma melhoria da função das células β sem interferência farmacocinética importante. Artigos de método caracterizaram a especificidade recetorial com linhas knockout e antagonistas seletivos, confirmando que os efeitos de perda de peso do componente da amilina são em grande medida centrais e que o emparelhamento pode preservar a massa magra melhor do que a restrição calórica isolada em alguns sistemas. Estes dados fundamentais fornecem a fundamentação mecanística para catalogar a mistura específica como ferramenta para a dissecção laboratorial da farmacologia metabólica de dupla via.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

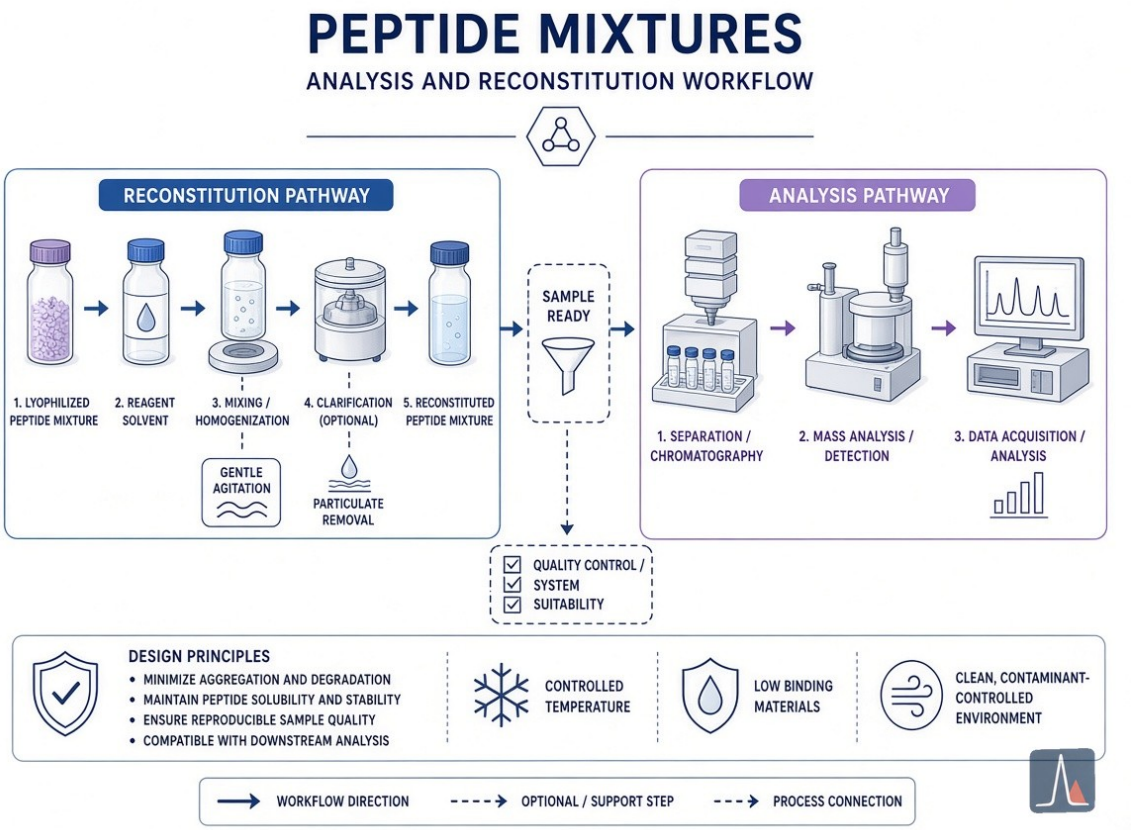


Esquema de agonismo recetorial de dupla via.

Modelos animais pré-clínicos dos efeitos metabólicos combinados (artigos em modelo animal, 2020–2026)

Modelos de roedores e de primatas não humanos com obesidade induzida pela dieta do emparelhamento cagrilintida-semaglutida mostram de forma consistente reduções maiores da ingestão alimentar, do peso corporal e da adiposidade do que a monoterapia equimolar. Experiências de alimentação emparelhada e de equiparação de peso indicam contributos tanto da redução da ingestão calórica como do aumento do dispêndio energético ou de uma partição de nutrientes alterada. São relatadas melhorias da sensibilidade à insulina, do conteúdo lipídico hepático e de marcadores metabólicos circulantes (triglicéridos, colesterol). O perfil transcricional e proteómico cerebral nestes modelos destaca a regulação convergente de programas hipotalâmicos e do tronco cerebral de equilíbrio energético. Estudos recentes que combinam o agonismo da amilina com multiagonistas contextualizam ainda o benefício aditivo do componente cagrilintida. Estes achados pré-clínicos apoiam a utilização laboratorial da mistura catalogada para replicar ou alargar conhecimentos mecanísticos, mas não podem ser extrapolados diretamente para a posologia ou para os resultados em humanos.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Montagem laboratorial para estudos de misturas de péptidos.

Ensaios aleatorizados de fase 2 e de fase 3 do emparelhamento (artigos clínicos, 2021–2026)

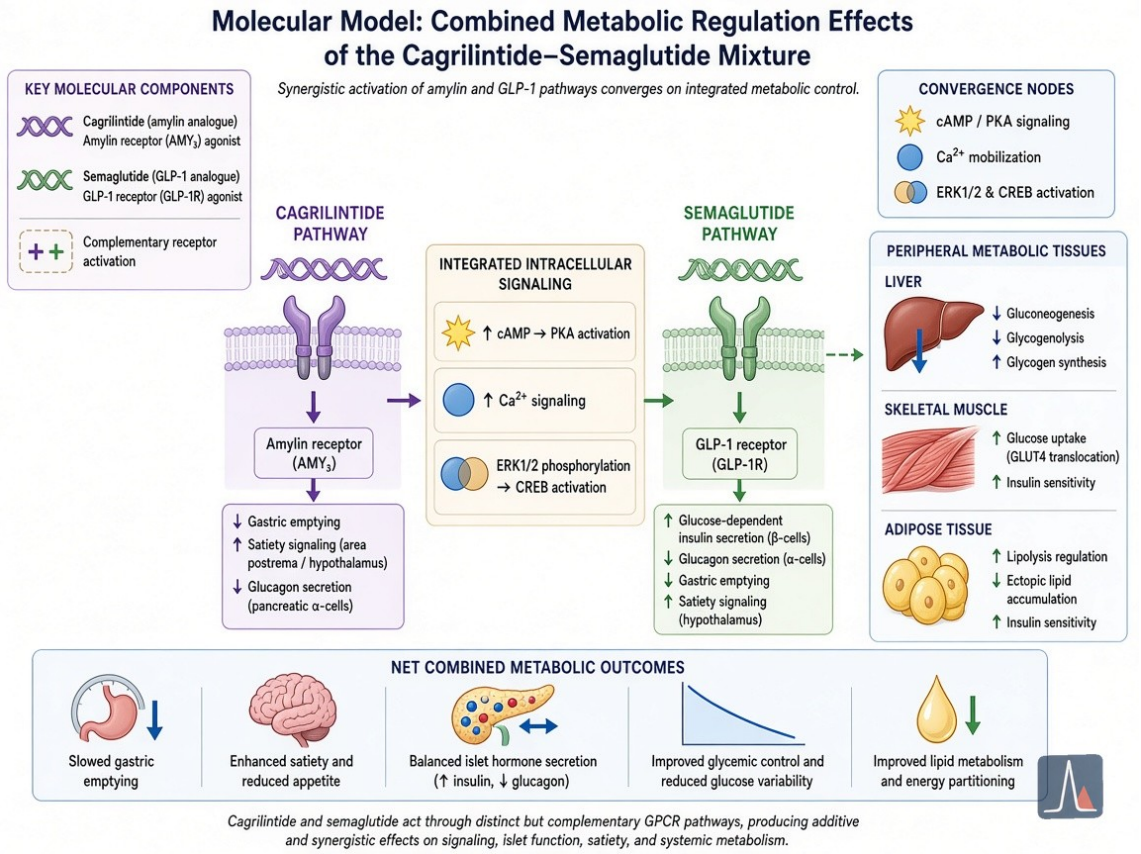
Um ensaio aleatorizado de fase 1b de 2021, com doses crescentes de cagrilintida coadministradas com semaglutida fixa de 2,4 mg em pessoas com excesso de peso ou obesidade, demonstrou perda de peso adicional dependente da dose (até cerca de 17% às 20 semanas), com tolerabilidade aceitável e sem interação farmacocinética clinicamente significativa. O ensaio aleatorizado, em dupla ocultação e com controlo ativo de fase 2 de 2023 na diabetes tipo 2 (n=92) verificou que a combinação de 2,4 mg/2,4 mg produziu uma alteração média do peso de –15,6% versus –5,1% (semaglutida) e –8,1% (cagrilintida) às 32 semanas, com maior redução da HbA1c do que a cagrilintida isolada e numericamente maior do que a semaglutida isolada; os parâmetros de monitorização contínua da glucose também melhoraram.

Seguiram-se programas alargados de fase 3. O REDEFINE 1 (NEJM 2025, n=3417 adultos com excesso de peso ou obesidade) aleatorizou os participantes para cagrilintida 2,4 mg + semaglutida 2,4 mg, cada monoterapia, ou placebo mais intervenção no estilo de vida. A combinação produziu uma alteração média estimada do peso de –20,4% versus –3,0% para o placebo às 68 semanas (estimando de política de tratamento), com resultados estatisticamente superiores face a cada braço de monoterapia e proporções elevadas a atingir limiares de perda de peso 20%, 25%e 30%.O REDEFINE 2 (n=1206 adultos com obesidade e diabetes tipo 2) relatou –13,7% de perda de peso versus –3,4% com placebo, com 73,5% do braço da combinação a atingir HbA1c 6,5%versus 15,9% com placebo. O REDEFINE 5 em participantes

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

do Leste Asiático confirmou superioridade face à monoterapia com semaglutida (–18,4% vs –11,9%).

O programa paralelo REIMAGINE (2026) avaliou o emparelhamento em todo o espetro da diabetes tipo 2. Em doentes sem tratamento prévio ou tratados com metformina, as reduções da HbA1c atingiram –1,8 a –2,3 pontos percentuais, com 11–14% de perda de peso versus placebo. Como adição à insulina basal, observaram-se benefícios glicémicos e ponderais semelhantes sem aumento da hipoglicemia. Os resultados foram consistentes entre os níveis de dose de 1,0 mg/1,0 mg e de 2,4 mg/2,4 mg em alguns ensaios. Todos os ensaios de grande dimensão foram patrocinados pela indústria.



Efeitos metabólicos do emparelhamento cagrilintida-semaglutida.

Perfil de segurança, tolerabilidade e sínteses de evidência (artigos de segurança, dados agregados e revisões, 2024–2026)

Perturbações gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia, obstipação, dor abdominal) foram relatadas por 70–80% dos participantes que receberam a combinação versus cerca de 35–40% com placebo e foram o motivo mais comum de descontinuação (tipicamente 5–10%). Os acontecimentos foram predominantemente transitórios, ocorreram sobretudo durante a escalada e foram ligeiros a moderados. As reações no local de injeção aumentaram modestamente em algumas análises. Não foram identificados sinais em excesso de hipoglicemia grave, pancreatite ou carcinoma medular da tiroide para além das taxas de base da classe. Acontecimentos relacionados com a vesícula biliar e elevações ligeiras da frequência cardíaca foram consistentes com o agonismo dos recetores de GLP-1. Dados agregados de

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

segurança e revisões sistemáticas e meta-análises de 2026 afirmam maior eficácia no peso e na HbA1c do que a monoterapia com semaglutida na maioria das comparações, com um perfil de tolerabilidade amplamente alinhado com as terapêuticas incretínicas de dose mais elevada. Uma meta-análise em rede assinalou perda de peso comparável ou ligeiramente inferior versus tirzepatida 15 mg em comparação indireta; um relatório comparativo direto da empresa indicou que o emparelhamento não alcançou superioridade estatística no critério de avaliação primário versus tirzepatida num ensaio. Os dados de resultados cardiovasculares de ensaios dedicados permaneciam pendentes no final de 2026. Ocorre recuperação de peso após a descontinuação, sublinhando a natureza crónica da fisiologia subjacente.

Contexto da evidência, implicações para o catálogo e limitações recorrentes

A mistura catalogada de cagrilintida-semaglutida disponibiliza aos investigadores materiais quimicamente definidos para explorar o agonismo duplo dos recetores da amilina e de GLP-1 em contextos laboratoriais controlados, com base na sinergia biológica documentada em modelos pré-clínicos e contextualizada por ensaios aleatorizados de grande dimensão de uma coformulação farmacêutica proprietária. A base de evidência clínica é robusta para a eficácia a curto e médio prazo (32–68 semanas) no peso (perda média de 13–20%) e na glicemia nas populações estudadas, sem sinais de segurança imprevistos. Contudo, quase todos os dados pivotais derivam de programas patrocinados pela Novo Nordisk que utilizam um produto específico estável de dose fixa fabricado em condições de BPF; as misturas de investigação de catálogo aberto podem diferir na razão exata, nos excipientes, no perfil de pureza, na propensão para agregação e no comportamento farmacocinético após reconstituição laboratorial. A verificação analítica independente (HPLC, espetrometria de massa, bioensaios) é, por isso, essencial para qualquer utilização experimental. As limitações recorrentes incluem o financiamento pela indústria dos principais ensaios, durações relativamente curtas face à gestão ao longo da vida da obesidade ou da diabetes, adesão variável no mundo real, caracterização incompleta da segurança a longo prazo e dados comparativos diretos limitados face a outros multiagonistas, como a tirzepatida ou a retatrutida. A revisão regulamentar da versão farmacêutica decorria em outubro de 2026, após a submissão do NDA no final de 2025; o produto de catálogo permanece estritamente para investigação laboratorial não humana. Atualizações futuras incorporarão dados emergentes de imagiologia mecanística, de MASLD e de resultados cardiovasculares específicos do emparelhamento. Recorda-se aos investigadores que os materiais de catálogo não podem replicar a formulação exata, o sistema de administração ou a supervisão regulamentar de qualquer produto clínico.

Fontes

• Garvey WT et al. Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2025;393:635-647. DOI: 10.1056/NEJMoa2502081. PMID: 40544433.
• Davies MJ et al. Cagrilintide–Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025;393:648-659. DOI: 10.1056/NEJMoa2502082.
• Frias JP et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes (Lancet 2023). DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01163-7. PMID: 37364590.
• Enebo LB et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of concomitant

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

administration of multiple doses of cagrilintide with semaglutide 2.4 mg (Lancet 2021). DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00845-X. PMID: 33894838.
• Artigos adicionais de 2026 da Lancet Diabetes Endocrinol e da Lancet sobre os programas REIMAGINE 1–3 e REDEFINE 5; meta-análises e revisões (2024–2026) sobre farmacologia dupla de incretina/amilina.

Compostos e reagentes associados: Cagrilintida, Semaglutida, Água BAC, Água antibacteriana.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.