Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre o Epithalon

4 de novembro de 2026

Estudos em cultura celular e em roedores selecionados comunicam que o Epithalon (Ala-Glu-Asp-Gly) induz atividade da telomerase e alongamento dos telómeros em células somáticas humanas normais, com aumentos modestos da longevidade máxima, r

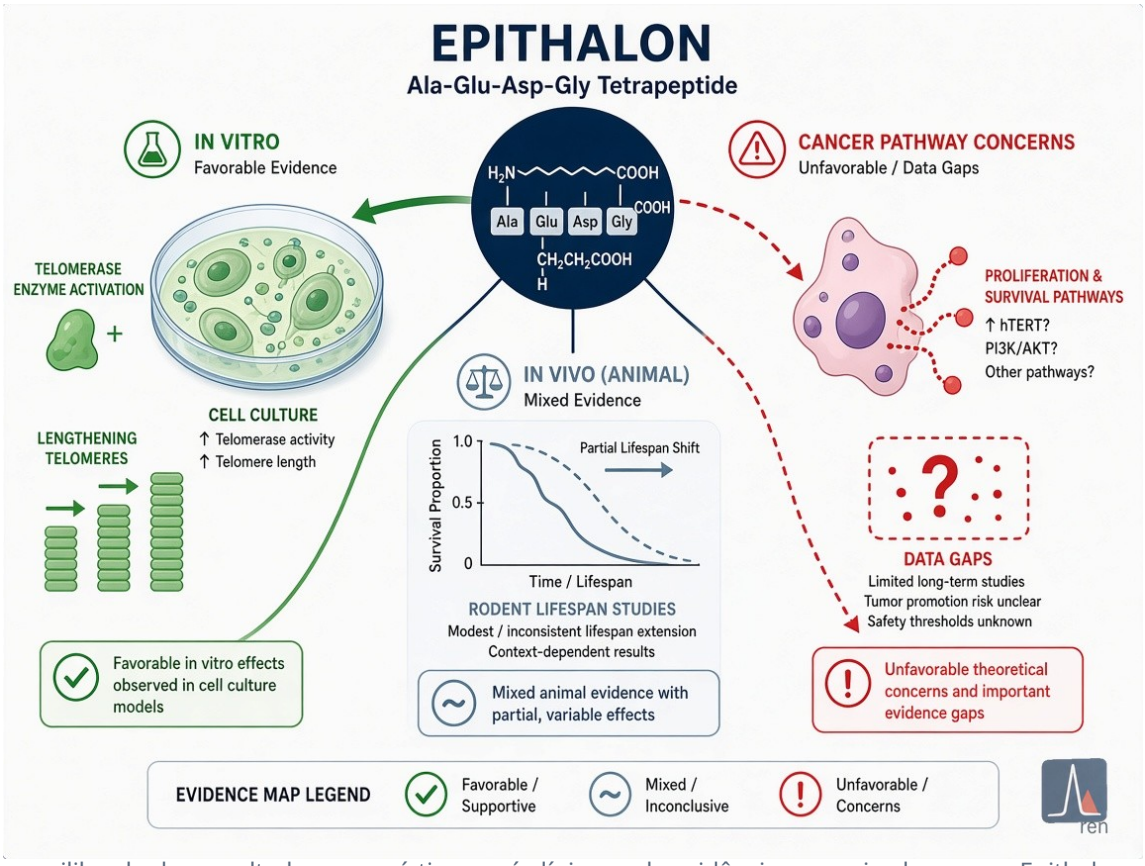
Epithalon (também conhecido como Epitalon ou AEDG) é o tetrapéptido sintético Ala-Glu-Asp-Gly. Foi modelado a partir da composição em aminoácidos da epitalamina, um extrato polipeptídico da glândula pineal bovina estudado por Vladimir Khavinson e colegas no Instituto de Bioregulação e Gerontologia de São Petersburgo. A entrada de catálogo em /compounds/epithalon fornece o material de investigação de molécula única, quimicamente definido, sob a forma de pó liofilizado de elevada pureza, exclusivamente para investigação laboratorial. Todos os materiais neste sítio destinam-se exclusivamente a investigação laboratorial e não são medicamentos.

A comunicação de resultados publicados, incluindo dados observacionais ou piloto em humanos, não constitui orientação nem aconselhamento para administrar qualquer produto Rierink a pessoas ou animais.

Identidade química e contexto de catálogo

O Epithalon é um tetrapéptido linear ($C_{14}H_{22}N_4O_9$, massa monoisotópica de aproximadamente 390 Da) com a sequência L-Ala-L-Glu-L-Asp-Gly. Distingue-se da mistura polipeptídica heterogénea epitalamina. O catálogo regista-o como uma entidade discreta, produzida sinteticamente, para apoiar experiências laboratoriais reprodutíveis em biologia celular, modelos de gerontologia e bioquímica de péptidos. Os dados de caracterização estrutural permanecem relativamente limitados em comparação com o volume de estudos de atividade biológica comunicados.

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 equilibrado dos resultados mecanísticos, pré-clínicos e de evidência comunicados para o Epithalon.

Evidência mecanística e in vitro fundamental

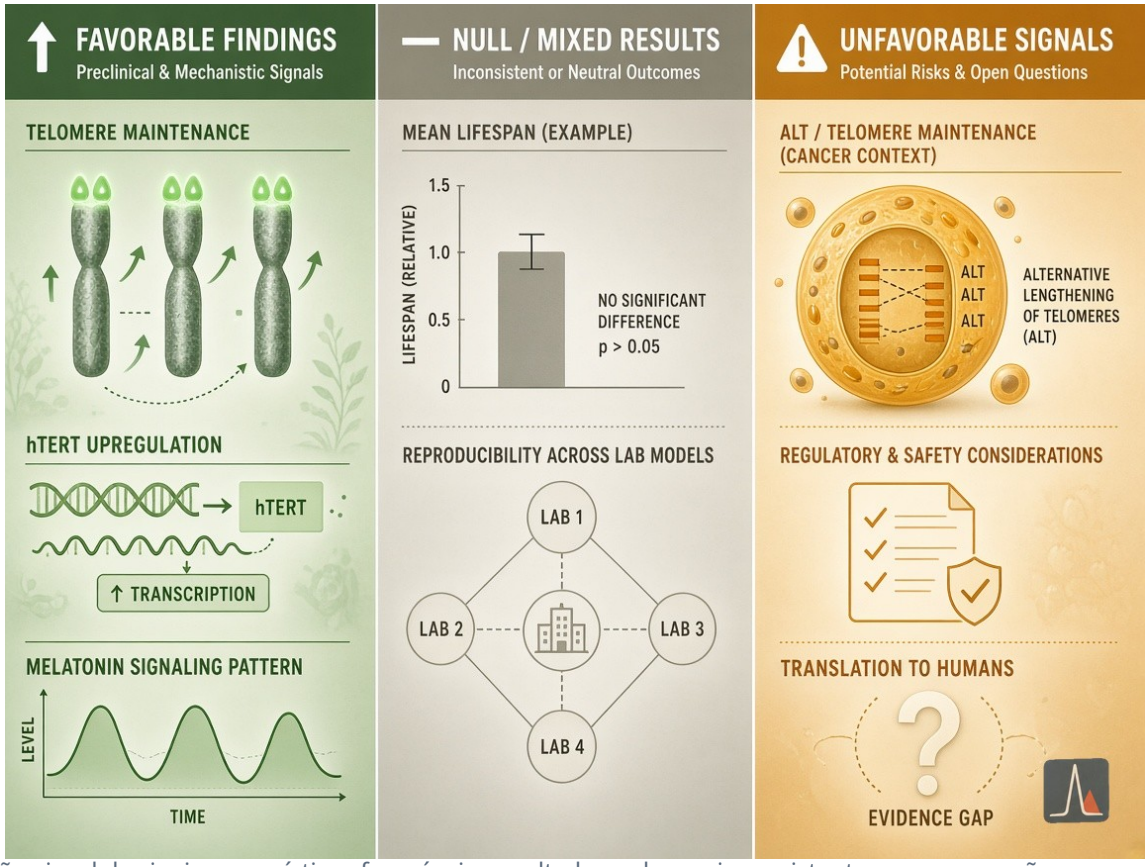
O resultado mecanístico favorável mais citado é o relatório de 2003 segundo o qual a adição de Epithalon a culturas de fibroblastos fetais humanos negativos para a telomerase induziu a expressão da subunidade catalítica da telomerase (hTERT), atividade enzimática mensurável da telomerase e um alongamento médio dos telómeros de 33%. As culturas tratadas terão passado por duplicações populacionais adicionais para além do limite de Hayflick dos controlos não tratados. Um estudo laboratorial independente de 2025 (grupo da Brunel University, não afiliado aos criadores originais) replicou o alongamento dos telómeros e a regulação positiva de hTERT/telomerase em várias linhas celulares humanas normais de tipo fibroblástico e epitelial, de forma dependente da dose; a atividade da telomerase aumentou até cerca de 26 vezes numa linha epitelial mamária. Estes dados constituem o principal sinal favorável in vitro para as vias de manutenção dos telómeros. 1 2

O mesmo estudo de 2025 examinou também duas linhas celulares de cancro da mama e comunicou alongamento dos telómeros mediado pela via alternativa de alongamento dos telómeros (ALT), e não pela telomerase, com aumento dos C-circles. Este resultado misto é citado tanto como extensão da atividade biológica como como uma potencial preocupação, dado o papel da ALT em certos cancros.

Relatos adicionais in vitro descrevem atividade antioxidante, modulação de atividades enzimáticas (incluindo a acetilcolinesterase), alteração dos níveis de ARNm de citocinas selecionadas e efeitos na atividade mitogénica dos timócitos. Uma revisão narrativa de 2025 e um panorama do IJMS de 2026 resumem estes dados como indicadores de propriedades

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.

geroprotetoras, neuroendócrinas e antimutagénicas decorrentes de mecanismos específicos e inespecíficos. Os estudos físico-químicos e estruturais do próprio péptido permanecem menos numerosos do que os relatos biológicos. 3



Separação visual de sinais mecanísticos favoráveis, resultados nulos ou inconsistentes e preocupações regulamentares e de segurança.

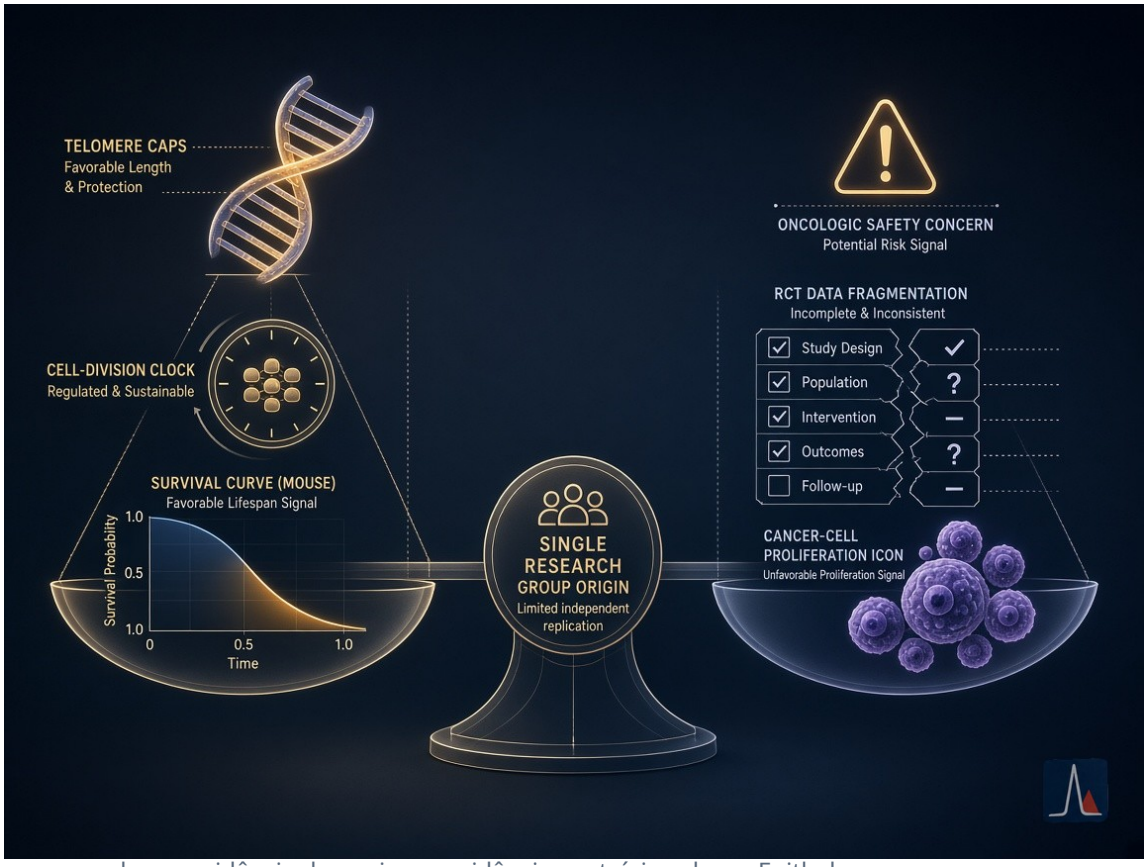
Modelos animais pré-clínicos

Vários estudos do grupo criador examinaram a administração subcutânea intermitente ao longo da vida (tipicamente 1 µg por ratinho, 5 dias consecutivos por mês) em ratinhos fêmea. Em ratinhos SHR derivados de Swiss (n = 54 por grupo), o Epithalon não alterou a longevidade média, a ingestão alimentar nem o peso corporal. No entanto, abrandou a perda relacionada com a idade da função estral, reduziu as aberrações cromossómicas nas células da medula óssea em 17,1% ($p < 0,05$), aumentou a longevidade dos 10% de sobreviventes mais longevos em 13,3% ($p < 0,01$) e elevou a longevidade máxima em 12,3%. A incidência de leucemia diminuiu seis vezes, enquanto a incidência total de tumores espontâneos permaneceu inalterada. Padrões semelhantes — efeitos variáveis ou nulos na longevidade média, mas sinais favoráveis em biomarcadores selecionados ou na longevidade máxima — surgem noutras estirpes (CBA, SAM). Foram comunicados efeitos supressores de tumores em alguns modelos transgénicos HER-2/neu. 4

Os resultados neuroendócrinos favoráveis incluem a restauração dos ritmos de melatonina e dos padrões de cortisol em macacos rhesus idosos após ciclos curtos de tratamento. Foram descritos efeitos antioxidantes e antimutagénicos em tecidos de roedores. Estes constituem o principal apoio pré-clínico a uma possível atividade geroprotetora.

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.

Estão também documentados resultados nulos ou inconsistentes. A longevidade média permaneceu inalterada em múltiplas coortes. Em ratinhos SAMP-1 com senescência acelerada, os efeitos nos sobreviventes mais longevos não foram uniformemente positivos entre os tratamentos. Uma coorte de ratinhos SAMR-1 apresentou sobrevivência significativamente mais curta do décimo mais longevo em comparação com os controlos. Os resultados parecem depender do contexto (estirpe, ciclo de luz, protocolo exato). Nenhum laboratório independente publicou uma replicação em larga escala dos resultados de longevidade ou de tumores. Não foram identificados na literatura estudos de carcinogenicidade ou de toxicidade de dose repetida adequados a normas regulamentares. 5



Esquema que pondera a evidência de apoio e a evidência contrária sobre o Epithalon.

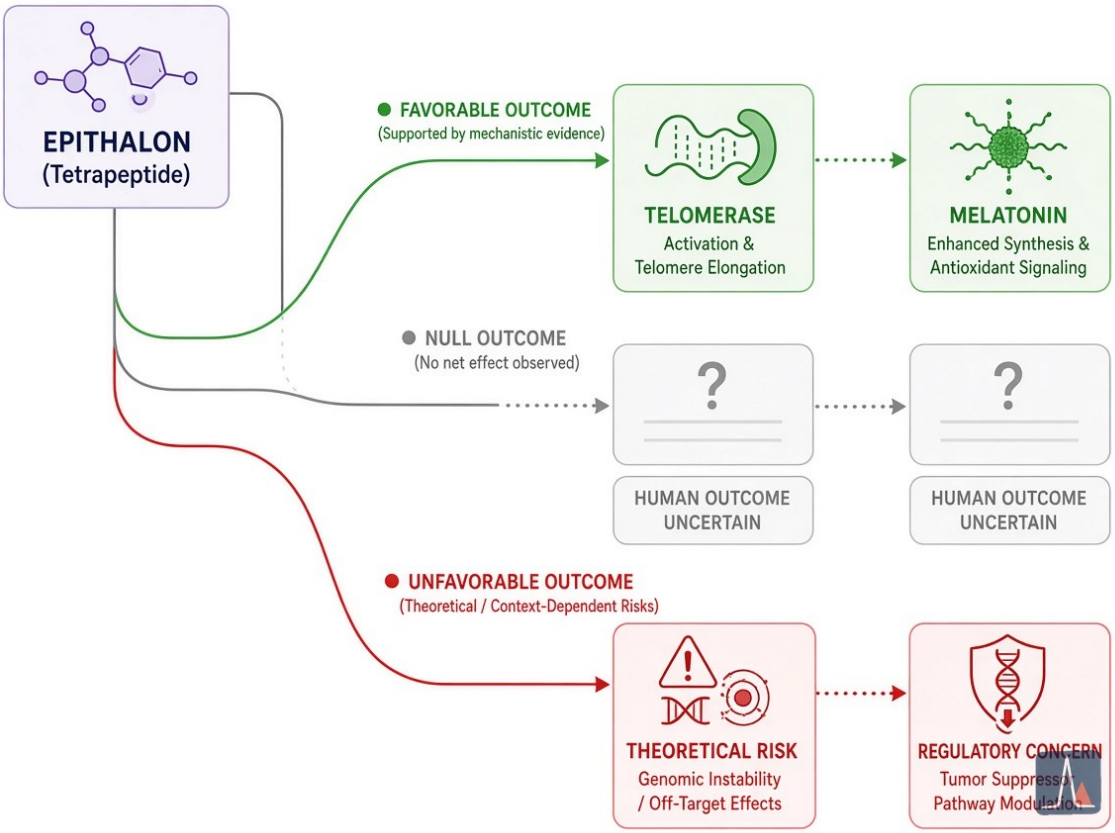
Relatos humanos limitados de biomarcadores e fisiologia

Os dados em humanos limitam-se a um pequeno número de estudos de pequena dimensão, não registados, conduzidos sobretudo pela rede dos criadores. Uma comparação aleatorizada e controlada com placebo (o resumo da FDA cita aproximadamente 75 mulheres inscritas em turnos noturnos, com idades entre 40 e 50 anos, com um subgrupo de baixa melatonina a receber Epithalon sublingual ou placebo durante 20 dias) comunicou um aumento de cerca de 1,7 vezes da 6-sulfatoximelatonina urinária e a normalização da expressão de genes selecionados do relógio circadiano (Clock, Csnk1e, Cry2) em células do sangue periférico. Não foram medidos a qualidade do sono nem resultados clínicos de insónia. Os dados de segurança não foram comunicados nos resumos disponíveis. Um relatório de 2002 resumiu efeitos clínicos positivos (melhoria da acuidade visual, dos campos e da atividade elétrica da retina) numa grande maioria de doentes com retinite pigmentosa tratados por injeção parabulbar; o resumo

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.

não indica dimensão da amostra, pormenores de aleatorização nem descrição do controlo, o que dificulta a interpretação. Estudos fisiológicos adicionais de pequena dimensão em indivíduos idosos com presumível insuficiência pineal comunicaram aumento dos níveis noturnos de melatonina. 6

Nenhum estudo mediu o comprimento dos telómeros em humanos vivos antes ou depois da administração de Epithalon. Nenhum ensaio aleatorizado com potência adequada que avalie critérios clínicos duros (longevidade, incidência de doença, qualidade do sono ou medidas funcionais de envelhecimento) foi publicado ou registado no ClinicalTrials.gov. As alegações de redução da mortalidade em coortes de idosos frequentemente citadas na literatura popular referem-se a estudos do extrato pineal bovino epitalamina (por vezes combinado com extratos tímicos), e não ao tetrapéptido sintético; não podem ser atribuídas ao Epithalon.



Representação em fluxo dos resultados publicados favoráveis, nulos e desfavoráveis.

Resultados comunicados nulos, mistos, inconsistentes e desfavoráveis

Documentos regulamentares e de síntese da evidência destacam lacunas substanciais. Uma avaliação da FDA de 2026 não encontrou dados farmacocinéticos nem para a base livre nem para a forma de acetato, nenhum estudo clínico que avaliasse a segurança em humanos e nenhum estudo não clínico adequado de toxicidade de dose repetida ou de carcinogenicidade. A agência assinalou o potencial teórico de carcinogenicidade decorrente da ativação da telomerase e do alongamento dos telómeros, dado que a maioria dos cancros reativa a telomerase ou a ALT para alcançar a imortalidade replicativa. Não foram localizados relatos 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.

acontecimentos adversos no FAERS ou em bases de dados relacionadas até ao final de 2025, mas a ausência de dados não pode estabelecer a segurança. A revisão concluiu que não existem dados clínicos que apoiem a segurança ou a eficácia para utilizações propostas, como a insónia. Foram assinalados riscos de imunogenicidade decorrentes de agregação ou de impurezas relacionadas com o péptido para formas compostas injetáveis. 5

Uma revisão narrativa de 2026 (Jain et al., Int J Mol Sci) afirma que o Epithalon é biologicamente ativo em contextos mecanísticos, pré-clínicos e de biomarcadores limitados, mas está «clinicamente não comprovado». Nota a ausência de ensaios aleatorizados com potência adequada, dados insuficientes de farmacocinética, de intervalo de doses e de segurança a longo prazo, e incertezas oncológicas, de imunogenicidade, de qualidade do produto e regulamentares por resolver. A grande maioria das publicações indexadas (as estimativas variam entre 64% e 93%) lista autores afiliados ao instituto de origem, o que suscita preocupações quanto à replicação independente. Não se pode excluir um viés de publicação a favor de resultados positivos.

O estudo celular independente de 2025, embora tenha replicado efeitos favoráveis nos telómeros em células normais, demonstrou simultaneamente ativação da ALT e manutenção dos telómeros em linhas de cancro da mama — consistente com um mecanismo que poderia, em teoria, promover em vez de suprimir a oncogénese em células suscetíveis. Resultados mistos de longevidade (efeito nulo na sobrevivência média em vários modelos) temperam ainda mais o entusiasmo por alegações geroprotetoras amplas.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações de catálogo

Os sinais favoráveis — reativação da telomerase e manutenção dos telómeros em células normais em cultura, melhorias selecionadas da longevidade máxima ou da carga tumoral em modelos específicos de roedores, e alterações de biomarcadores de melatonina/ritmo circadiano em pequenas coortes humanas — permanecem observações laboratoriais intrigantes. Derivam em grande parte de um programa de investigação concentrado e receberam apoio independente parcial em trabalho recente de cultura celular. Contudo, a extrapolação para humanos vivos não é apoiada por medições diretas de telómeros, por resultados clínicos duros nem por ensaios de larga escala replicados. Resultados nulos na longevidade média e na incidência total de tumores, e a ausência completa de caracterização farmacocinética ou de um perfil de segurança dedicado, criam contrapesos importantes. Os organismos regulamentares sublinharam lacunas de evidência e preocupações mecanísticas.

As limitações recorrentes incluem autoria de um único grupo, ausência de registo de ensaios, relato metodológico incompleto (aleatorização, ocultação, recolha de acontecimentos adversos), critérios substitutos em vez de clínicos, e confusão entre dados do Epithalon sintético e resultados do extrato de origem, a epitalamina. As revisões de 2025–2026 e as análises da FDA convergem na conclusão de que, embora a molécula apresente atividade biológica em contextos laboratoriais controlados, o seu potencial translacional permanece não comprovado e exige investigação independente substancialmente mais rigorosa.

No contexto de catálogo, o Epithalon é oferecido estritamente como reagente de investigação, para permitir que investigadores laboratoriais qualificados explorem a sua bioquímica,

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.

interações com recetores ou efeitos em sistemas in vitro ou em modelos animais definidos. Não está caracterizado, aprovado nem fornecido para qualquer finalidade terapêutica, diagnóstica ou de utilização humana. Os investigadores são encorajados a consultar a literatura primária, a aplicar controlos adequados e a cumprir todos os requisitos institucionais e regulamentares ao conceberem experiências.

Fontes

• Khavinson VK, Bondarev IE, Butyugov AA. Epithalon peptide induces telomerase activity and telomere elongation in human somatic cells. Bull Exp Biol Med. 2003;135(6):590-2. doi:10.1023/a:1025493705728. PMID: 12937682.
• Anisimov VN, et al. Effect of Epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice. Biogerontology. 2003;4(4):193-202. doi:10.1023/a:1025114230714. PMID: 14501183.
• Al-Dulaimi et al. (Brunel group). Epitalon increases telomere length in human cell lines through telomerase upregulation or ALT activity. Biogerontology. 2025. PMID: 40908429 (with noted correction).
• Jain A, et al. Epitalon and Epithalamin: A Narrative Review of Mechanistic, Preclinical, and Clinical Evidence. Int J Mol Sci. 2026. PMID: 42884164. PMCID: PMC13664938.
• Araj SK, et al. Overview of Epitalon—Highly Bioactive Pineal Tetrapeptide with Promising Properties. Int J Mol Sci. 2025;26(6):2691. doi:10.3390/ijms26062691. PMCID: PMC11943447. PMID: 40141333.
• FDA 2026 briefing documents and PCAC materials on epitalon (publicly referenced evaluations of safety, PK, and compounding suitability).
• Additional contextual analyses from independent evidence aggregators (Vialog, Open Peptide Project, Condor Research summaries cross-checked against primary PMIDs and PubMed indexing, 2026).

Todos os trabalhos citados foram priorizados a partir do PubMed, do Europe PMC ou de repositórios regulamentares oficiais. Foram excluídas alegações sem DOI/PMID rastreável. Os leitores devem consultar os textos primários completos para pormenores metodológicos e interpretar todos os resultados dentro dos limites estritos da utilização em investigação laboratorial.

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.