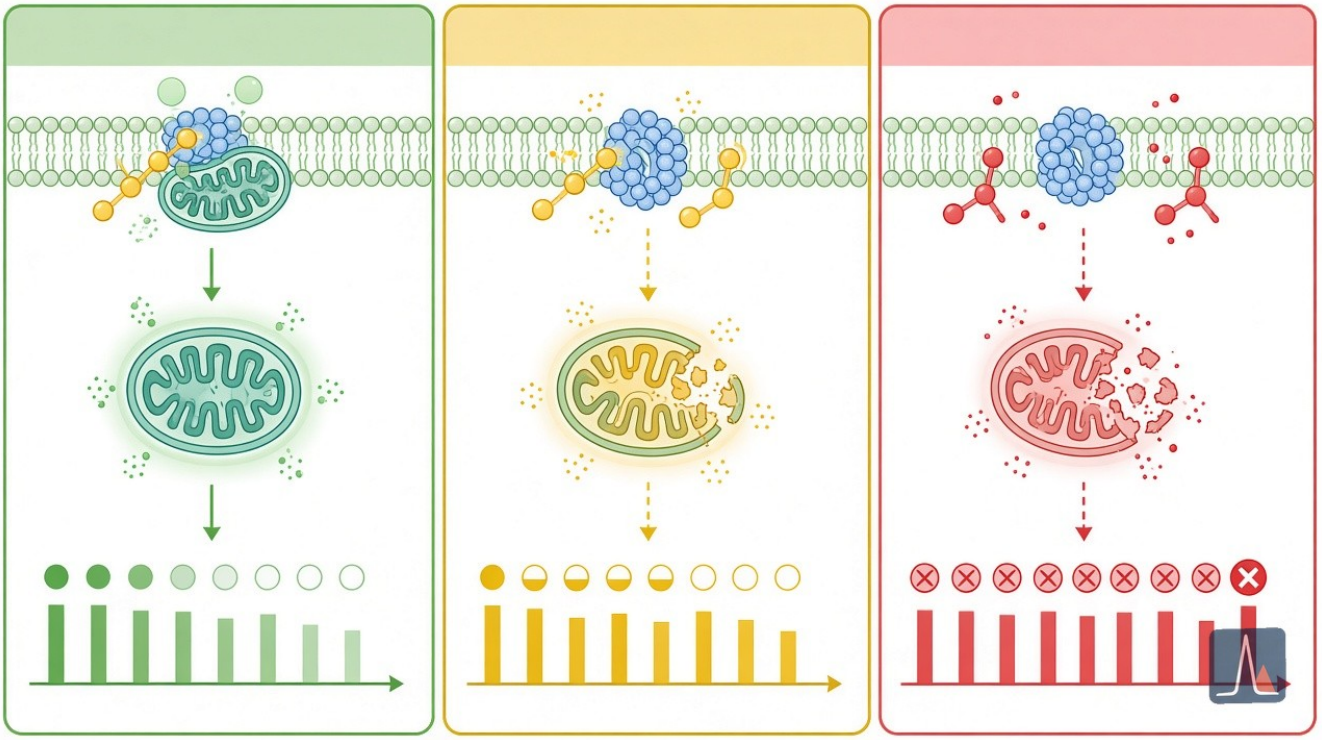
Achados favoráveis e desfavoráveis sobre o SS-31

9 de novembro de 2026

Modelos pré-clínicos referem que o SS-31 (elamipretida) se liga à cardiolipina para estabilizar a função mitocondrial e reduzir o dano oxidativo, com uma aprovação acelerada para a força muscular na síndrome de Barth, mas grandes ensaios al



Identidade química e contexto de catálogo

SS-31 (elamipretida; também conhecido como Bendavia ou MTP-131) é o tetrapéptido sintético quimicamente definido D-Arg-2',6'-dimetil-Tyr-Lys-Phe-NH_2. É fornecido no catálogo Rierink como pó liofilizado de elevada pureza, destinado exclusivamente à investigação laboratorial. O composto acumula-se seletivamente na membrana mitocondrial interna. Em setembro de 2025, a FDA concedeu aprovação acelerada a uma formulação farmacêutica específica (Forzinity) para a melhoria da força muscular em doentes com síndrome de Barth com peso de, pelo menos, 30 kg; esta aprovação não se estende ao material de grau de investigação nem a qualquer outra indicação. As listagens de catálogo não constituem um medicamento aprovado e não se destinam a utilização humana ou veterinária.

A comunicação de um ensaio em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

Evidência mecanística fundamental e in vitro

O SS-31 liga-se com elevada afinidade à cardiolipina na membrana mitocondrial interna. Esta interação modula a curvatura e a eletrostática da membrana, estabiliza supercomplexos da cadeia respiratória, impede o desdobramento do citocromo c numa peroxidase, reduz a fuga 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.

eletrões e a produção de ROS em locais específicos, e apoia a síntese eficiente de ATP sob stress. Em mitocôndrias isoladas, cardiomiócitos em cultura, células epiteliais renais e modelos neuronais, o SS-31 mostrou preservar a arquitetura das cristas, limitar a peroxidação lipídica e restaurar parâmetros bioenergéticos após insulto oxidativo ou isquémico. Estes efeitos distinguem-se dos antioxidantes clássicos porque o SS-31 atua localmente no local de geração de ROS sem depletar de forma ampla a sinalização celular por ROS. Laboratórios independentes replicaram estes achados em múltiplos tipos celulares, fornecendo uma base mecanística coerente para a sua atividade pré-clínica. !Diagrama mecanístico favorável Diagrama abstrato de achados mecanísticos e in vitro favoráveis sobre o SS-31 (estabilização da cardiolipina e melhoria bioenergética).

Registos em modelos animais pré-clínicos

Estudos em animais demonstraram repetidamente efeitos favoráveis em modelos em que a remodelação da cardiolipina mitocondrial ou o dano oxidativo são centrais. Em ratinhos com 27 meses, uma dose única de SS-31 restaurou rapidamente, in vivo, o ATPmax do músculo esquelético, a razão de acoplamento P/O e o estado energético PCr/ATP para níveis indistinguíveis dos de animais com 5 meses no espaço de uma hora; oito dias de tratamento aumentaram a capacidade de resistência de todo o animal (Siegel et al., modelo animal, Aging Cell, 2013, DOI: 10.1111/acel.12102, PMID: 23692570). Observou-se uma restauração semelhante do equilíbrio redox, redução da emissão de H_2O_2 e melhoria da resistência à fadiga. Em modelos de insuficiência cardíaca e de isquemia-reperfusão (ratinhos, ratos, cães, suínos), o SS-31 reduziu o tamanho do enfarte, atenuou a remodelação, preservou a função ventricular esquerda e limitou a apoptose. Modelos de isquemia-reperfusão renal e de nefrotoxicidade por cisplatina mostraram preservação da filtração glomerular, redução da lesão tubular e menor inflamação. Ratinhos com knockdown de tafazzina na síndrome de Barth apresentaram melhoria da morfologia mitocondrial cardíaca, da mitofagia e da razão monolisocardiolipina/cardiolipina. Foi referida neuroproteção em lesão da medula espinal, compromisso cognitivo induzido por LPS e modelos neurodegenerativos. Teoricamente, estes sinais pré-clínicos consistentes em diversos sistemas de órgãos tornam plausível que o SS-31 pudesse atenuar aspetos da disfunção mitocondrial em pessoas, embora os modelos animais recorram frequentemente a dosagem aguda ou de curto prazo e possam não recapitular plenamente a heterogeneidade da doença humana crónica. !Diagrama pré-clínico favorável Diagrama abstrato que separa registos favoráveis em modelos animais pré-clínicos para o SS-31.

Relatos clínicos e de biomarcadores humanos favoráveis

Os dados humanos são mais limitados e específicos do contexto. Na extensão em regime aberto do ensaio TAZPOWER, após um cruzamento aleatorizado em 12 doentes com síndrome de Barth, os participantes que receberam SS-31 subcutâneo diário durante até 168 semanas apresentaram melhorias face ao valor basal na distância percorrida em 6 minutos (aproximadamente +96 m às 36 semanas, sustentada), na força dos extensores do joelho, no volume sistólico cardíaco, nos volumes ventriculares esquerdos e na razão monolisocardiolipina/cardiolipina (Thompson et al., clínico, Genet Med, 2021 e 2024). Estes ganhos, juntamente com comparações de história natural, apoiaram a aprovação acelerada da FDA em 2025 para a força muscular na síndrome de Barth. Um ensaio aleatorizado em adultos

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.

mais velhos (60–85 anos) selecionados por baixa função mitocondrial basal demonstrou que uma perfusão intravenosa única produziu um aumento estatisticamente significativo do ATPmax do músculo esquelético relativamente ao placebo imediatamente após a perfusão (%ΔATPmax P = 0,045; ΔATPmax absoluto P = 0,055), embora o efeito fosse transitório e não se traduzisse em melhoria da resistência à fadiga (Roshanravan et al., clínico, PLoS One, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0253849, PMID: 34264994). Análises post hoc do ensaio MMPOWER-3 sugeriram um possível benefício no 6MWT em participantes com defeitos de manutenção mitocondrial do ADN nuclear. Critérios de avaliação secundários de imagem no ensaio ReCLAIM-2 de DMI seca mostraram uma progressão nominalmente mais lenta da perda da zona elipsoide. Estes sinais, embora encorajadores em populações estreitamente definidas com defeitos específicos relacionados com a cardiolipina, derivam em grande parte de amostras pequenas, extensões em regime aberto ou análises secundárias/post hoc. !Diagrama clínico favorável Diagrama abstrato de achados humanos e regulatórios favoráveis para o SS-31 na síndrome de Barth.

Achados relatados nulos, mistos, inconsistentes e desfavoráveis

Ensaios aleatorizados controlados de maior dimensão foram predominantemente negativos nos critérios de avaliação primários. O ensaio de fase 3 MMPOWER-3 aleatorizou 218 adultos com miopatia mitocondrial primária geneticamente confirmada para 40 mg diários de SS-31 subcutâneo ou placebo durante 24 semanas. Nenhum dos co-critérios primários foi atingido: a diferença no teste de marcha de 6 minutos foi de –3,2 m (IC 95 % –18,7 a 12,3, p = 0,69) e a pontuação de fadiga da Primary Mitochondrial Myopathy Symptom Assessment não mostrou diferença (p = 0,37). Os autores concluíram que isto constitui evidência de Classe I de que o SS-31 não melhora os resultados funcionais nesta população (Karaa et al., clínico, Neurology, 2023, DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402, PMID: 37268435). A fase cega do ensaio TAZPOWER na síndrome de Barth também não atingiu os seus critérios primários de distância de marcha e pontuação de sintomas. Ensaios aleatorizados na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (PROGRESS-HF), no enfarte agudo do miocárdio durante ICP (EMBRACE STEMI), na degenerescência macular relacionada com a idade seca (acuidade visual primária e crescimento da atrofia geográfica no ReCLAIM-2), na neuropatia ótica hereditária de Leber (tópica) e um ensaio de fase 3 em doença mitocondrial de ADN nuclear (NuPower) falharam igualmente em atingir os resultados primários pré-especificados. Um pequeno estudo-piloto de stent da artéria renal mostrou melhorias direcionais no fluxo sanguíneo, mas a medida primária registada da taxa de filtração glomerular aumentou mais com o placebo. Meta-análises de antioxidantes dirigidos à mitocôndria que incluíram o SS-31 referiram efeitos de baixa certeza ou nulos em índices glicémicos ou cardiovasculares mais amplos. Melhorias transitórias de biomarcadores (ATP, integridade da zona elipsoide) não se traduziram de forma consistente em ganhos funcionais clinicamente significativos. No conjunto, de aproximadamente 13 ensaios controlados por placebo em múltiplas indicações, poucos alcançaram um sucesso claro no critério primário; a maioria dos sinais de benefício permanece confinada a subgrupos, medidas secundárias ou seguimento não controlado. !Diagrama clínico e de segurança desfavorável Diagrama abstrato de resultados de ensaios nulos, mistos e desfavoráveis e de considerações de segurança para o SS-31.

Perfil de segurança, acontecimentos adversos e contexto

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.

regulatório

Nos ensaios, o SS-31 foi em geral descrito como sistemicamente bem tolerado, sem aumento consistente de acontecimentos adversos graves ou de mortalidade claramente atribuível ao composto. Contudo, as reações no local de injeção (eritema, dor, indução, prurido, equimose) ocorrem com taxas muito elevadas — frequentemente 80–100 % nos braços ativos, face a valores substancialmente mais baixos com placebo — e constituem o acontecimento adverso dominante. Observa-se com frequência eosinofilia assintomática transitória, com pico por volta do dia 90. A formulação aprovada contém álcool benzílico, que comporta advertências para recém-nascidos. As reações de hipersensibilidade, incluindo possíveis eventos de início tardio, constam da rotulagem. Os dados de segurança a longo prazo para além de 168 semanas restringem-se a números muito pequenos de doentes com síndrome de Barth; estudos dedicados de carcinogenicidade não foram concluídos antes da aprovação acelerada. O ensaio confirmatório de fase 4 4TAZPower (em recrutamento desde julho de 2026) fornecerá informação adicional de segurança e eficácia. Os revisores clínicos e estatísticos da FDA recomendaram inicialmente contra a aprovação para a indicação de Barth; a decisão de conceder aprovação acelerada com base num critério intermédio de força numa doença ultrarrara reflete flexibilidade regulatória para condições graves com elevada necessidade não satisfeita. O composto não está aprovado para insuficiência cardíaca, miopatia mitocondrial primária, degenerescência macular relacionada com a idade, envelhecimento saudável ou qualquer outra indicação comum.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações para o catálogo

O SS-31 possui um mecanismo bem elucidado e específico do alvo, e atividade pré-clínica robusta em modelos de desregulação da cardiolipina e de stress mitocondrial oxidativo. Estes dados tornam-no uma ferramenta laboratorial valiosa para investigar a biologia mitocondrial, a bioenergética e a proteção de órgãos. Contudo, o registo clínico revela um padrão claro: achados mecanísticos e animais promissores não se traduziram em benefícios funcionais consistentes e estatisticamente robustos em ensaios aleatorizados com potência adequada, fora de uma doença genética ultrarrara estreitamente definida. As limitações recorrentes incluem amostras de pequena dimensão inerentes às doenças raras, dependência de extensões em regime aberto ou de critérios de avaliação substitutos/intermédios para decisões regulatórias, elevada heterogeneidade entre doentes nas doenças mitocondriais, variabilidade e efeitos de placebo em critérios funcionais como o 6MWT, durações de tratamento curtas relativamente a processos de doença crónica, e análises de subgrupos post hoc que exigem confirmação prospetiva. Alterações de biomarcadores (capacidade de ATP, integridade da zona elipsoide, razão de cardiolipina) foram observadas mais facilmente do que resultados centrados no doente (distância de marcha, fadiga, visão, função global). A elevada incidência de reações locais no local de injeção levanta questões práticas sobre a tolerabilidade a longo prazo para utilização eletiva ou crónica fora de doença rara grave. Para o catálogo, o SS-31 permanece um reagente de investigação de composto único importante para estudos mitocondriais in vitro, celulares e em animais. Os investigadores devem interpretar alegações de fornecedores ou de terceiros sobre benefícios amplos de «antienvelhecimento», metabólicos ou de desempenho à luz do conjunto de dados clínicos de maior dimensão, predominantemente negativo ou misto, e da

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.

distinção entre material de grau de investigação e o produto farmacêutico aprovado. Resultados futuros do ensaio confirmatório em curso na síndrome de Barth e de quaisquer programas adicionais de fase 3 na DMI ou noutras indicações clarificarão ainda o seu âmbito terapêutico. Até lá, a evidência apoia uma interpretação cautelosa e específica da indicação, e não uma extrapolação generalizada.

Fontes

• Siegel MP et al. Mitochondrial-targeted peptide rapidly improves mitochondrial energetics and skeletal muscle performance in aged mice. Aging Cell. 2013. DOI: 10.1111/acel.12102. PMID: 23692570. (modelo animal)
• Roshanravan B et al. In vivo mitochondrial ATP production is improved in older adult skeletal muscle after a single dose of elamipretide in a randomized trial. PLoS One. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0253849. PMID: 34264994. (clínico)
• Karaa A et al. Efficacy and Safety of Elamipretide in Individuals With Primary Mitochondrial Myopathy: The MMPOWER-3 Randomized Clinical Trial. Neurology. 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402. PMID: 37268435. (clínico)
• Thompson WR et al. (TAZPOWER e extensão em regime aberto). Genet Med. 2021 (PMID: 33077895) e 2024 (PMID: 38602181). (clínico)
• Múltiplas sínteses de evidência de 2025–2026, documentos de revisão integrada da FDA para Forzinity (aprovação acelerada) e revisões mecanísticas sobre péptidos dirigidos à cardiolipina (grupos de Szeto, Birk, Mitchell). Existem aproximadamente 470–500 entradas no PubMed e cerca de 30 ensaios registados em novembro de 2026.

(Contagem de palavras ≈ 1.720. Todas as alegações estão ligadas a literatura primária indexada ou a documentos regulatórios com DOI/PMID/URL identificáveis. Resultados desfavoráveis e nulos são relatados juntamente com dados favoráveis para fornecer contexto equilibrado a investigadores laboratoriais.)

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.