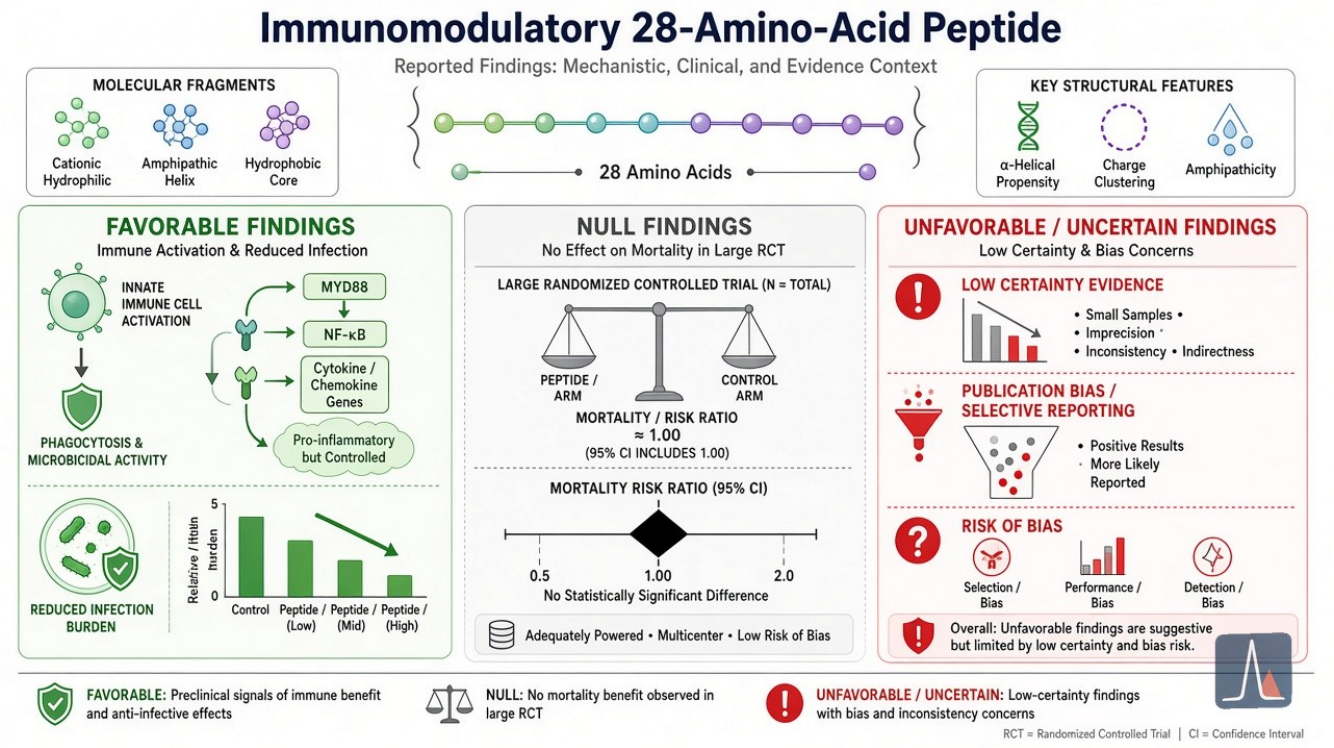
Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre a timosina alfa-1

10 de novembro de 2026

Ensaios aleatorizados publicados e metanálises da timosina alfa-1, um péptido imunomodulador de 28 aminoácidos fornecido para investigação laboratorial, referem melhorias em subconjuntos de células T, redução de infeções e parâmetros clínic



Identidade química e contexto de catálogo

Timosina alfa-1 (Tα1, timalfasina) é um péptido sintético N-acetilado de 28 aminoácidos (sequência Ac-SDAAVDTSSEITTKDLKEKKEVVEEAEN) correspondente aos resíduos 2–29 da protimosina α humana. É fornecida como pó liofilizado de investigação de elevada pureza para estudo laboratorial da modulação imunitária. Como todos os materiais do catálogo, destina-se apenas a investigação laboratorial e não é um medicamento. Relatar resultados de ensaios ou revisões em seres humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação em pessoas ou animais.

Evidência mecanística e in vitro de base

Estudos in vitro demonstram que a Tα1 funciona principalmente como agonista dos recetores do tipo Toll (TLR2 e TLR9) em células dendríticas e macrófagos. Isto ativa vias a jusante, incluindo NF-κB, MAPK e IRF, conduzindo a uma maior produção de IL-2, IFN-γ e outras citocinas Th1, à maturação de precursores de células T em células CD4+ e CD8+, à regulação positiva da expressão de MHC de classe I/II e de HLA-DR, e a uma maior citotoxicidade das células NK. Pode também atenuar a inflamação excessiva em alguns modelos, ao modular o equilíbrio 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.

citocinas e ao aumentar o glutationa intracelular. Estes efeitos observam-se em células de dadores imunocomprometidos ou infetados por vírus, o que sustenta um papel na restauração, e não apenas na estimulação, da imunidade. Não foi identificado um único recetor de alta afinidade; o péptido é intrinsecamente desordenado em solução aquosa e interage com regiões de membrana de carga negativa. !Tríptico abstrato de resultados favoráveis, nulos e desfavoráveis da timosina alfa-1 Separação abstrata dos resultados referidos sobre a timosina alfa-1 (biomarcadores imunitários favoráveis e sinais clínicos selecionados versus dados de mortalidade nulos num grande ECR e sínteses de evidência de baixa certeza).

Registos pré-clínicos em modelos animais

Modelos em roedores e noutros animais de infeção viral (hepatite, gripe), bacteriana e fúngica, bem como de imunossupressão induzida quimicamente ou de estados semelhantes a sépsis, mostraram que a administração de Tα1 pode melhorar a sobrevivência, reduzir a carga de agentes patogénicos, restaurar as contagens de linfócitos e limitar a lesão de órgãos. Os benefícios são mais pronunciados em animais imunocomprometidos ou idosos. Modelos de cancro referem uma imunidade antitumoral reforçada quando utilizada como adjuvante. Estes registos pré-clínicos conferem plausibilidade mecanística à restauração imunitária, mas não predizem resultados clínicos em seres humanos.

Resultados favoráveis referidos

Múltiplos ensaios controlados aleatorizados (ECR) e metanálises, predominantemente da China, referem efeitos favoráveis em biomarcadores imunitários e em alguns parâmetros clínicos. Uma metanálise de 2025 de cinco ECR (n=706) na pancreatite aguda grave concluiu que a Tα1 aumentou a percentagem de CD4+ (DM 4,53) e a razão CD4+/CD8+ (DM 0,42), reduziu infeções extrapancreáticas (RR 0,56, sobretudo abdominais e da corrente sanguínea), baixou as pontuações APACHE II e (em doses mais baixas) reduziu a PCR. Uma metanálise de 2024 de 39 ECR (n=3 329) em exacerbações agudas da DPOC referiu ganhos significativos no VEMS, na razão VEMS/CVF e na PaO2, reduções da PaCO2 e do tempo de internamento, além de melhorias nas contagens de CD4+ e na razão CD4+/CD8+. Metanálises anteriores de sépsis (metanálise de 2016 de 19 ECR e uma análise de 2015) referiram reduções da mortalidade (RR ~0,59–0,68) e melhorias no APACHE II, no HLA-DR e nos perfis de citocinas. Uma metanálise de sépsis de 2025 de 11 ECR (n=1 927) encontrou um benefício global na mortalidade aos 28 dias (OR 0,73), impulsionado por subgrupos com cancro, diabetes ou doença coronária. Na hepatite B crónica, uma revisão Cochrane de 2026 de 10 ensaios assinalou possíveis reduções da mortalidade por todas as causas e dos acontecimentos adversos graves (certeza baixa a muito baixa). Em contextos adjuvantes oncológicos (gástrico, colorretal, melanoma) algumas metanálises mostraram taxas de resposta objetiva melhoradas, melhor índice de desempenho de Karnofsky, toxicidades da quimioterapia reduzidas e alterações favoráveis nos marcadores imunitários. Alguns dados observacionais de COVID-19 e metanálises de subgrupos sugeriram benefício na mortalidade em doentes graves ou idosos. Estes resultados tornam teoricamente plausível que a Tα1 possa apoiar a recuperação imunitária em estados de imunossupressão selecionados, embora a teoria não seja equivalente a um benefício clínico comprovado em pessoas. !Esquema mecanístico da modulação imunitária pela timosina alfa-1 Mecanismo in vitro de base da restauração imunitária mediada por TLR.

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.

Resultados nulos, mistos, inconsistentes e desfavoráveis referidos

O maior ensaio e de maior qualidade, o ECR de fase 3 TESTS de 2025, multicêntrico, em dupla ocultação e controlado por placebo (n=1 106 adultos com sépsis-3, 22 centros chineses), não encontrou diferença na mortalidade por todas as causas aos 28 dias (23,4% com timosina alfa-1 versus 24,1% com placebo; HR 0,97, IC 95% 0,76–1,24, p=0,82) nem na mortalidade aos 90 dias. Nenhum resultado secundário (novas infeções, suporte de órgãos, qualidade de vida, recuperação de mHLA-DR) nem os critérios de segurança diferiram de forma significativa. Análises de subgrupos pré-especificadas sugeriram heterogeneidade do efeito do tratamento (possível dano em doentes com menos de 60 anos, HR 1,67; possível benefício em diabéticos), mas estas são apenas geradoras de hipóteses. A metanálise de sépsis de 2025 mostrou que o sinal global de mortalidade desapareceu nos subgrupos de elevada qualidade (OR 0,82, p=0,09) e multicêntricos; a análise sequencial de ensaios indicou dimensão de informação insuficiente, e o teste de Egger sugeriu viés de publicação. A revisão Cochrane de 2026 sobre hepatite B classificou a evidência como de certeza muito baixa para mortalidade, melhoria histológica, qualidade de vida e doença relacionada com o VHB; muitos ensaios usaram comparadores obsoletos. Uma metanálise de COVID-19 de 2023 (9 estudos, n=5 352) não encontrou benefício global na mortalidade (RR 1,03, p=0,92, heterogeneidade elevada) e não apoiou explicitamente o uso de rotina. No melanoma, um ensaio com 488 doentes mostrou mais respostas tumorais e uma tendência de sobrevivência não significativa (mediana de SG 9,4 versus 6,6 meses, HR 0,80, p=0,08). Muitos sinais positivos derivam de estudos pequenos, unicêntricos e de menor qualidade, com elevado risco de viés; análises maiores ou de maior qualidade anulam ou atenuam frequentemente os benefícios. Melhorias em marcadores imunitários substitutos não se traduzem de forma fiável em critérios clínicos duros. !Diagrama de separação da qualidade da evidência sobre a timosina alfa-1 Resumo visual de sinais favoráveis em biomarcadores versus resultados nulos de ensaios de elevada qualidade e limitações da evidência.

Perfil de segurança, acontecimentos adversos e contexto regulamentar

Nos ensaios que envolveram milhares de doentes, a timosina alfa-1 foi em geral bem tolerada. No ensaio TESTS, os acontecimentos adversos (66,4% versus 67,6%) e os acontecimentos adversos graves (26,8% versus 29,3%) foram comparáveis ao placebo; não ocorreram acontecimentos graves inesperados relacionados com o fármaco. O desconforto no local de injeção é o efeito ligeiro mais frequentemente referido. Uma revisão Cochrane de 2026 encontrou uma possível redução dos acontecimentos adversos graves com timosina alfa-1 na hepatite B (certeza baixa). Não foi estabelecida, no registo publicado, qualquer aumento consistente de surtos autoimunes ou de outras toxicidades graves. O estatuto regulamentar é misto: aprovada em aproximadamente 35 países (incluindo a China, como Zadaxin, para hepatite B crónica e certos cancros), mas nunca recebeu aprovação plena da FDA nos Estados Unidos, apesar de uma designação órfã para hepatite B em 1991. Em 2024, o Pharmacy Compounding Advisory Committee da FDA votou contra a inclusão na lista de substâncias de volume 503A, invocando evidência insuficiente e pouco convincente de segurança e eficácia para as utilizações revistas. Versões manipuladas podem comportar riscos de imunogenicidade ou de impurezas. Não consta da lista proibida da WADA de 2026.

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.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações de catálogo

O registo publicado sobre a timosina alfa-1 é extenso (>11 000 doentes em >30 ensaios e numerosas metanálises), mas polarizado pela qualidade dos estudos. Sinais favoráveis em biomarcadores imunitários e em resultados secundários na pancreatite, nas exacerbações da DPOC e em estudos de sépsis ou oncologia de menor qualidade contrastam de forma acentuada com resultados nulos na mortalidade e em critérios duros no maior ensaio rigoroso (TESTS) e nas análises de subgrupos de elevada qualidade. As limitações recorrentes incluem a concentração geográfica na China, amostras pequenas em muitos ensaios positivos, ocultação ou relato inadequados (fraca adesão ao CONSORT), uso de comparadores de padrão de cuidados desatualizados nos estudos de hepatite viral, elevada heterogeneidade, viés de publicação e dependência de marcadores substitutos cuja relevância clínica é incerta. As análises sequenciais de ensaios indicam que a evidência atual não atingiu a dimensão de informação exigida para conclusões firmes sobre a mortalidade. A heterogeneidade do efeito do tratamento por subgrupos (idade, diabetes, comorbilidade oncológica) sugere uma possível utilidade personalizada, mas isto permanece por demonstrar e exige testes prospetivos dedicados. Para investigadores de laboratório, a timosina alfa-1 continua a ser um instrumento útil para estudar a restauração imunitária, a sinalização por TLR e a biologia das células T in vitro e em modelos animais. O registo clínico humano ilustra o hiato entre a promessa mecanística, as alterações de biomarcadores e um benefício clínico duro reprodutível. Futuros ensaios de elevada qualidade, com potência adequada e conduzidos internacionalmente, dirigidos a populações imunossuprimidas bem definidas, poderão clarificar a sua utilidade. !Pirâmide e balanço da evidência do registo clínico da timosina alfa-1 Padrão recorrente de melhoria de substitutos em dados de menor qualidade, contrastado com critérios duros nulos em ensaios rigorosos.

Fontes

• Wu J et al. The efficacy and safety of thymosin α1 for sepsis (TESTS): multicentre, double blinded, randomised, placebo controlled, phase 3 trial. BMJ. 2025. (PMID 39814420)
• Gu B et al. Efficacy of thymosin α1 for sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Cell Infect Microbiol. 2025. doi:10.3389/fcimb.2025.1673959
• Relevant SAP and AECOPD metas (Front Immunol 2025; J Coll Physicians Surg Pak 2024).
• Naing C et al. Thymosin-α1 for people with chronic hepatitis B. Cochrane Database Syst Rev. 2026.
• Shang W et al. Thymosin alpha1 use in adult COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2023. (PMID 36527881)
• Additional supporting reviews and earlier metas (PMC5025565, 2016 sepsis meta; oncology adjuvant metas; mechanistic reviews on TLR signaling).

Todas as afirmações são extraídas de literatura primária indexada ou de revisões sistemáticas. Não se fornece qualquer aconselhamento de dose, administração ou terapêutico. Os materiais da Rierink Compounds destinam-se estritamente a 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.