Liraglutida: identidade química e contexto de catálogo

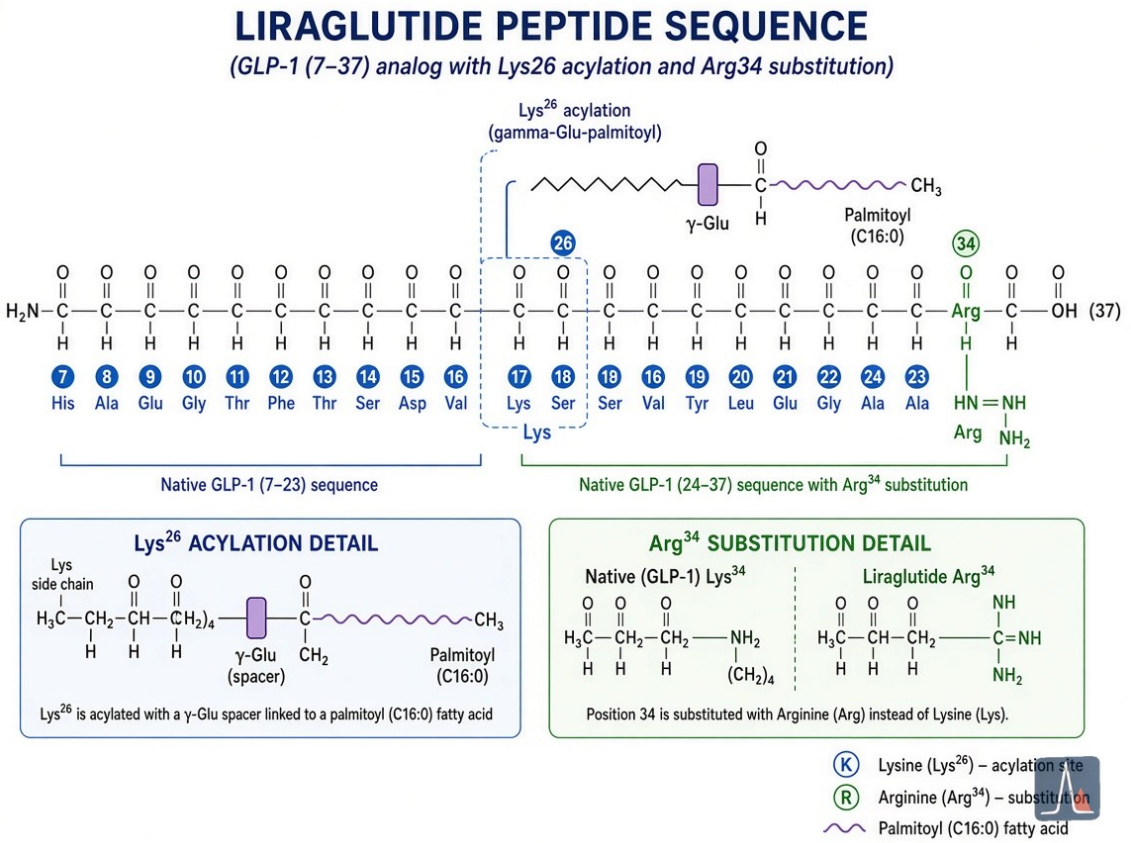
31 de outubro de 2026

A liraglutida é um análogo lipopeptídico sintético de 31 aminoácidos do GLP-1(7-37) humano, com substituição por Arg34 e Lys26 acilada por ácido palmítico através de um espaçador de ácido γ-glutâmico (C172H265N43O51, CAS 204656-20-2). É aco

Liraglutida: identidade química e contexto de catálogo

Os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial. Não são medicamentos. Relatar estudos, ensaios ou revisões publicados em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

A liraglutida (Liraglutide) está catalogada como um único lipopeptídeo sintético, definido de forma inequívoca. A sua fórmula molecular é $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ (massa média 3751,2 Da, massa monoisotópica 3748,95 Da), com número de registo CAS 204656-20-2 e InChIKey YSDQQAXHVYUZIW-QCIJIYAXSA-N. A sequência de 31 resíduos deriva do GLP-1(7–37) humano, com 97% de homologia. Duas modificações específicas a definem: a substituição da lisina na posição 34 por arginina (eliminando a segunda lisina para assegurar uma acilação específica do local) e a N^ε-acilação da lisina 26 com um grupo hexadecanoílo (palmitoílo, C16) ligado através de um espaçador de ácido γ-L-glutâmico. O ácido carboxílico C-terminal livre é mantido.



Estrutura primária da liraglutida e modificações definidoras (Arg34, Lys26(γ-Glu-palmitoil)).

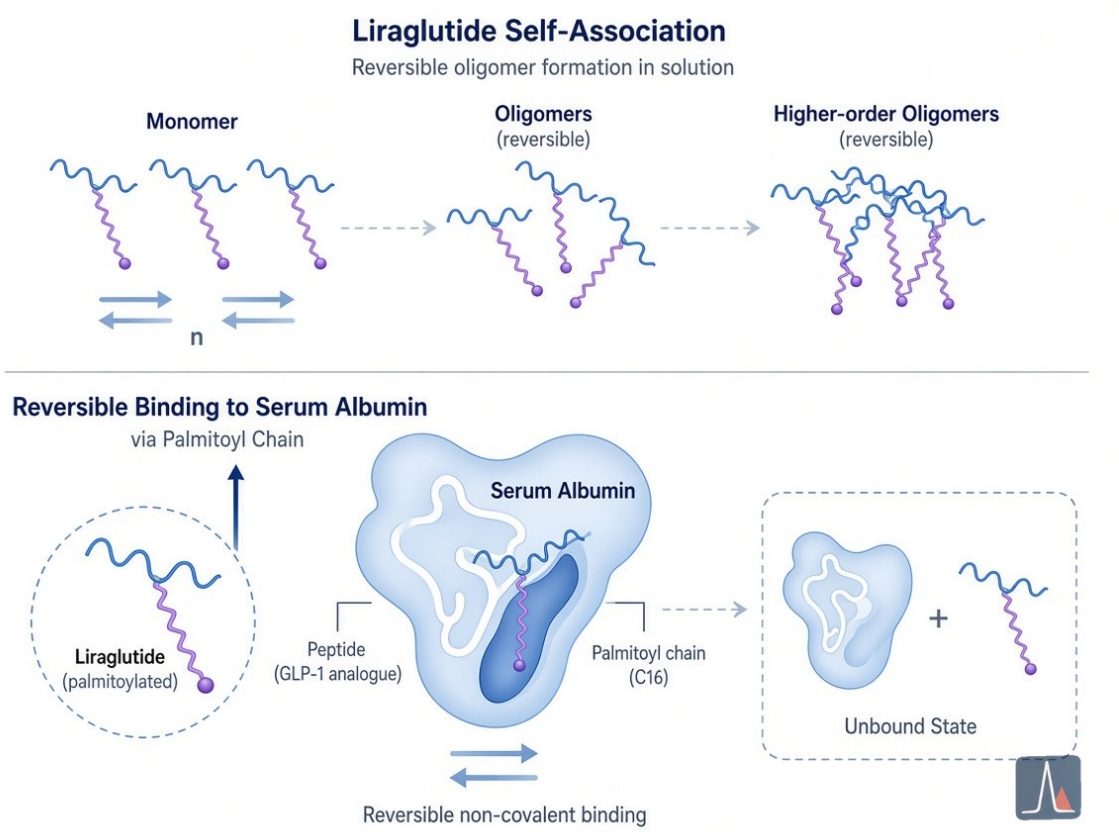
Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Esta estrutura covalente precisa é a razão central pela qual a liraglutida se mantém como uma entrada discreta de composto no catálogo aberto. O catálogo agrupa os materiais de investigação pela identidade química. Uma molécula única e homogénea, com uma sequência primária, uma modificação lipídica definida, um número CAS e um InChIKey, recebe uma página dedicada. Isto evita a fragmentação que ocorreria com variantes de sal, isómeros posicionais ou misturas mal definidas. Contrasta com entradas de catálogo para combinações deliberadas (por exemplo, cagrilintide + semaglutide), extractos polipeptídicos complexos (por exemplo, timalina) ou reagentes (por exemplo, BAC water). Um investigador que consulte a página da liraglutida sabe exactamente qual a molécula que a literatura ligada descreve, facilitando a reconstituição reprodutível, a verificação analítica por HPLC e espectrometria de massa, e o mapeamento directo para a farmacologia publicada sem ambiguidade quanto a «qual versão».

Concepção estrutural e propriedades biofísicas

A modificação palmitoil-γ-glutamilo foi concebida de forma racional durante esforços de química medicinal na década de 1990, para explorar a albumina endógena como transportador reversível. A cadeia de ácido gordo promove a autoassociação em estruturas heptaméricas a concentrações mais elevadas (como no local de injecção), retardando a absorção, enquanto a ligação reversível à albumina protege o peptídeo da filtração renal e da degradação pela DPP-4, apesar de um N-terminal His-Ala não modificado. Estas propriedades são intrínsecas a esta estrutura exacta; alterar o comprimento da cadeia, o espaçador ou o local de acilação altera a afinidade pela albumina, a potência no receptor e a farmacocinética. Estudos estruturais (RMN, SAXS, cristalografia) confirmam a propensão para formar hélice e a orientação da cadeia lateral que permitem um agonismo de alta afinidade no receptor do GLP-1 (GLP-1R), conferindo ao mesmo tempo o prolongamento pretendido.

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.



Mecanismo biofísico que permite uma acção prolongada através da autoassociação e da ligação à albumina.

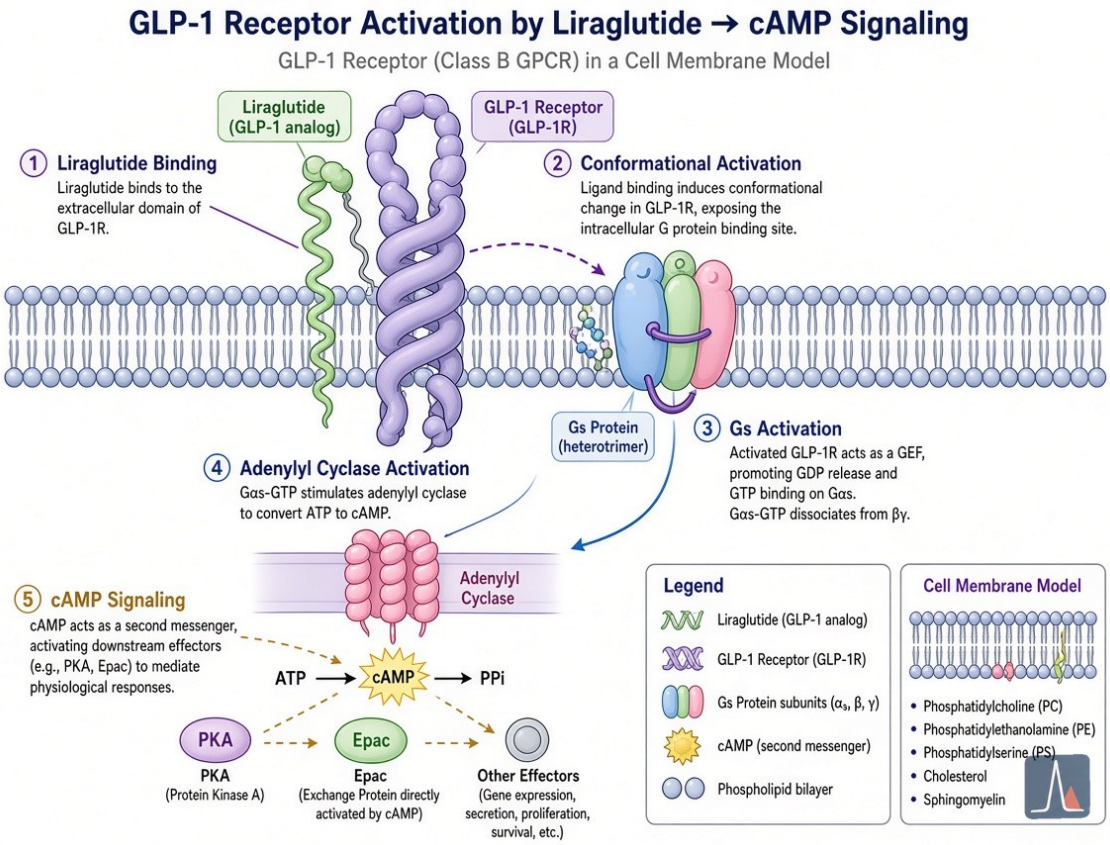
Em contexto laboratorial, esta identidade definida apoia estudos precisos de formulação que examinam a compatibilidade com diluentes, a estabilidade em várias condições de pH e temperatura, e as interacções com outros peptídeos de investigação. A entrada de catálogo serve, portanto, de referência canónica para esta molécula em todos os contextos — descoberta fundamental, ensaios de receptor in vitro, modelos animais e dados de ensaios em humanos — sem exigir páginas separadas para diferentes indicações ou formulações.

Descoberta fundamental, farmacologia do receptor e estudos in vitro

A liraglutida teve origem em programas de relação estrutura-actividade destinados a prolongar a semivida ultracurta do GLP-1 nativo (~1,5–2 min IV, ~1,5 h SC). A variação sistemática do comprimento da cadeia de ácido gordo (C12–C20), da química do espaçador e da posição de acilação identificou a combinação Lys26(γ-Glu-palmitoil), Arg34 como óptima para equilibrar a potência no receptor, a afinidade pela albumina e a adequação a uma administração diária. In vitro, a liraglutida é um agonista total do GLP-1R humano, estimulando a acumulação de AMPc com valores de pEC50 tipicamente referidos em torno de 10,2–10,5 em sistemas celulares recombinantes. Mantém efeitos insulinotrópicos dependentes da glucose e supressores do glucagon, ao mesmo tempo que retarda o esvaziamento gástrico em ensaios funcionais. Uma resistência intrínseca parcial à DPP-4 (apesar do N-terminal nativo) contribui ainda para o seu perfil. Estes dados mecanísticos derivam de sistemas celulares recombinantes e primários padronizados, todos realizados sobre a mesma molécula definida agora catalogada. As limitações incluem o facto de muitos ensaios iniciais terem utilizado receptores sobre-expressos

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.

e poderem não recapitular plenamente a expressão em tecido nativo ou a heterodimerização com outros GPCR. (Revisão, método; Knudsen & Lau, 2019). 1 2



Farmacologia do receptor in vitro da liraglutida como agonista total do GLP-1R.

Modelos animais pré-clínicos

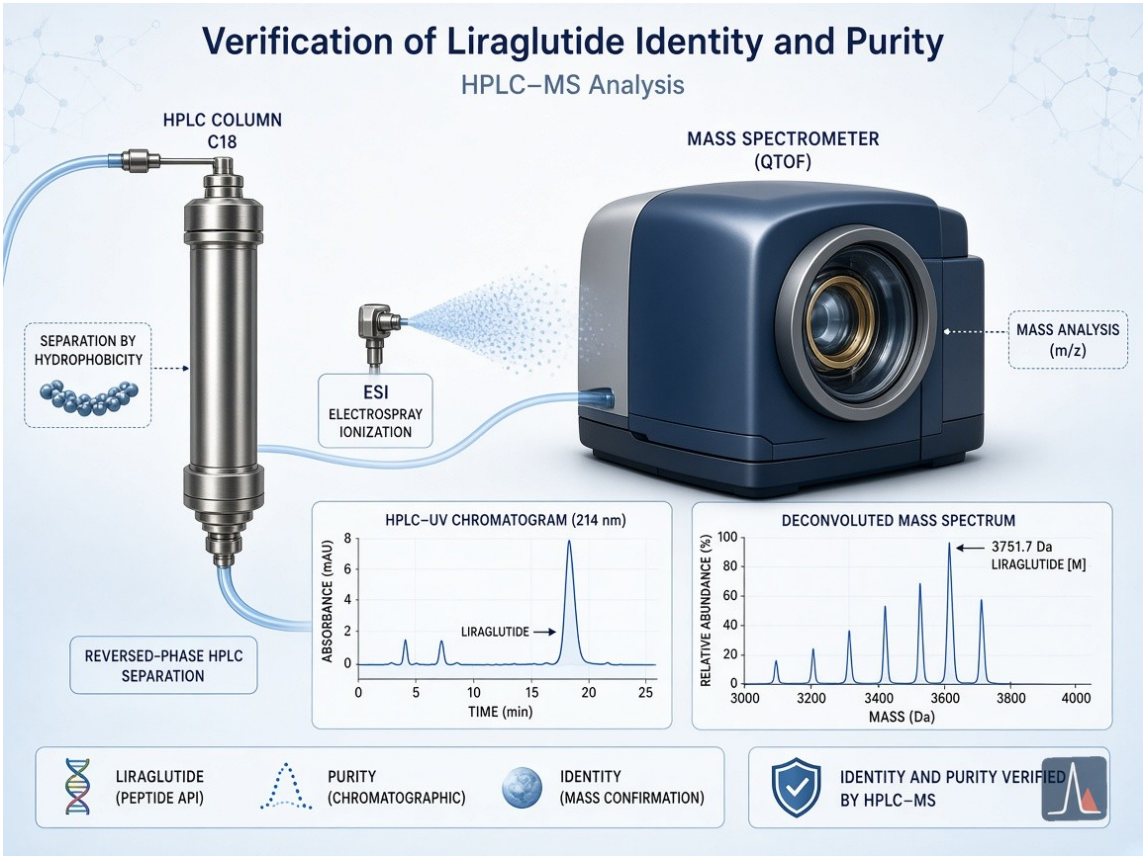
Modelos em roedores e primatas não humanos estabeleceram os efeitos da liraglutida sobre o apetite, o peso corporal, o controlo glicémico e a protecção de órgãos. Em ratinhos e ratos com obesidade induzida pela dieta, reduziu a ingestão alimentar, promoveu a perda de peso (sobretudo massa gorda) e melhorou a sensibilidade à insulina. A preservação das células beta e efeitos anti-inflamatórios foram observados em modelos diabéticos. Estudos em primatas não humanos confirmaram a translação da perda de peso e das melhorias metabólicas. Contudo, a administração crónica em roedores e ratinhos produziu hiperplasia, adenomas e carcinomas das células C da tiroide dependentes da dose e da duração; estes achados motivaram advertências de classe em caixa, embora a relevância para o ser humano permaneça não demonstrada e a incidência de carcinoma medular da tiroide não tenha aumentado de forma clara na vigilância pós-comercialização. Sinais de protecção renal e cardiovascular foram também notados em modelos de doença. As limitações destes estudos incluem doses elevadas relativamente à exposição humana, diferenças entre espécies na expressão do GLP-1R (em particular nas células C da tiroide) e o uso predominante de animais jovens e machos. (Artigos em animais, 2000–década de 2020).

Evidência de ensaios aleatorizados em humanos

Grandes programas patrocinados pela indústria geraram o conjunto central de dados clínicos. O

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.

programa LEAD (vários ECR de fase 3, ~2006–2012) demonstrou que a liraglutida (1,2–1,8 mg) produziu reduções da HbA1c de ~1,0–1,5% face a comparadores ou placebo na diabetes tipo 2, frequentemente acompanhadas de uma perda de peso de 2–4 kg e de melhorias modestas da tensão arterial. O programa SCALE (incluindo o ensaio SCALE Obesity and Prediabetes, com 3731 participantes) mostrou que 3,0 mg de liraglutida produziram uma perda média de peso de 8,4 kg face a 2,8 kg com placebo às 56 semanas (diferença –5,6 kg), com proporções mais elevadas a atingir perdas 5%e 10%;também atrasou a progressão para diabetes em indivíduos pré-diabéticos. O ensaio de resultados cardiovasculares LEADER (9340 doentes com diabetes tipo 2, mediana de 3,8 anos) relatou uma redução relativa de 13% nos eventos cardiovasculares adversos major de 3 pontos (13,0% vs 14,9%; HR 0,87, IC 95% 0,78–0,97), com menor mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Meta-análises de ECR confirmam uma perda de peso consistente (~4,8% adicional face ao placebo com 3,0 mg), mas taxas mais elevadas de eventos adversos gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia) que conduzem à descontinuação, e um aumento da notificação de eventos relacionados com a vesícula biliar. Algumas análises de farmacovigilância identificaram sinais de desproporcionalidade para pancreatite e, de forma menos consistente, eventos psiquiátricos, embora a causalidade não esteja estabelecida e as taxas de eventos em ensaios controlados tenham sido baixas. O reganho de peso após a descontinuação está bem documentado. As limitações do conjunto de dados incluem o patrocínio predominantemente industrial, a duração relativamente curta de alguns parâmetros metabólicos, a sub-representação de certos grupos étnicos ou de doentes muito idosos, e o facto de todos os dados pivotais terem sido gerados com formulações farmacêuticas específicas; o material de grau de investigação pode diferir em pureza ou excipientes. (Artigos clínicos e de meta-análise, 2006–2026). 3 4



Métodos laboratoriais para confirmar a identidade química definida da liraglutida catalogada.

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.

Perfil de segurança, contexto comparativo e sínteses de evidência

Os eventos adversos comuns são gastrointestinais e, em geral, transitórios; os eventos graves incluem pancreatite rara e doença da vesícula biliar. O sinal das células C da tiroide em roedores conduziu a contraindicações em doentes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tiroide ou MEN2. A segurança cardiovascular é tranquilizadora a partir do LEADER, mas dados de comparação directa com agentes mais recentes (semaglutida, tirzepatida) mostram que a liraglutida produz uma perda de peso modestamente menor. A evidência do mundo real e as revisões sistemáticas (2015–2026) afirmam benefícios em populações adequadas, mas destacam a tolerabilidade como limitação central à adesão a longo prazo. Não existem dados em humanos especificamente sobre liraglutida de investigação do mercado cinzento ou manipulada; a identidade, a pureza, a esterilidade e a consistência entre lotes têm de ser verificadas de forma independente. Sínteses recentes exploram também potenciais aplicações em condições neurodegenerativas, embora a evidência permaneça preliminar.

Porque é acompanhada como uma única entrada de composto: racional do catálogo

A concepção do catálogo aberto privilegia a precisão química. A liraglutida exemplifica uma molécula cuja identidade é plenamente captada por uma estrutura: uma sequência fixa de aminoácidos mais uma modificação de cadeia lateral definida. Toda a química de descoberta, a caracterização biofísica, os modelos pré-clínicos, os ECR pivotais, os processos regulamentares e os relatórios pós-comercialização se referem a esta entidade. Manter uma única página consolida o acesso a esta literatura, apoia a ilustração científica exacta da lisina acilada e da substituição por arginina, e permite uma diferenciação clara face a itens catalogados que são intencionalmente multicomponente ou menos bem definidos. Os investigadores que utilizam a entrada da liraglutida podem referir com confiança a molécula cujas propriedades (potência no receptor, ligação à albumina, semivida, perfil de imunogenicidade) foram caracterizadas em milhares de publicações. Esta abordagem promove a reprodutibilidade no trabalho laboratorial com peptídeos, reconhecendo ao mesmo tempo que o material de grau de investigação não é idêntico aos produtos farmacêuticos aprovados.

Em síntese, a presença da liraglutida no catálogo assenta no seu estatuto de ferramenta de investigação quimicamente discreta e bem caracterizada, com uma base de evidência rica mas delimitada. O seu estatuto de entrada única reflecte uma lógica de catálogo sólida: uma molécula, um registo, ligação clara à literatura primária. Os utilizadores devem verificar a identidade e a qualidade de qualquer material fornecido através de métodos analíticos ortogonais antes da utilização laboratorial.

Fontes

• Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:155. doi:10.3389/fendo.2019.00155. PMID: 31031702. (Revisão da química de descoberta e da farmacologia). 1
• Pi-Sunyer X, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939. (ECR SCALE Obesity and Prediabetes). 3
• Marso SP, et al; LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in

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.

Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827. PMID: 27295427. (LEADER CVOT). 4
• PubChem CID 16134956; ChEBI 71193; Wikipep structural entry (sequence, modifications, biophysical data).
• Multiple 2022–2026 meta-analyses of weight loss, safety, and comparative effectiveness (various journals, including Expert Rev Clin Pharmacol, Cochrane Database Syst Rev).

Limitações recorrentes assinaladas nas sínteses incluem o patrocínio industrial dos ensaios pivotais, a duração variável do seguimento e o hiato entre os dados de produto de grau farmacêutico e os peptídeos de grau de investigação não verificados. Achados nulos ou desfavoráveis (tumores das células C da tiroide em roedores, taxas mais elevadas de eventos adversos gastrointestinais, reganho de peso após o tratamento) são relatados a par dos resultados favoráveis.

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.