Relatos publicados sobre a ara-290 (cibinetida)

21 de outubro de 2026

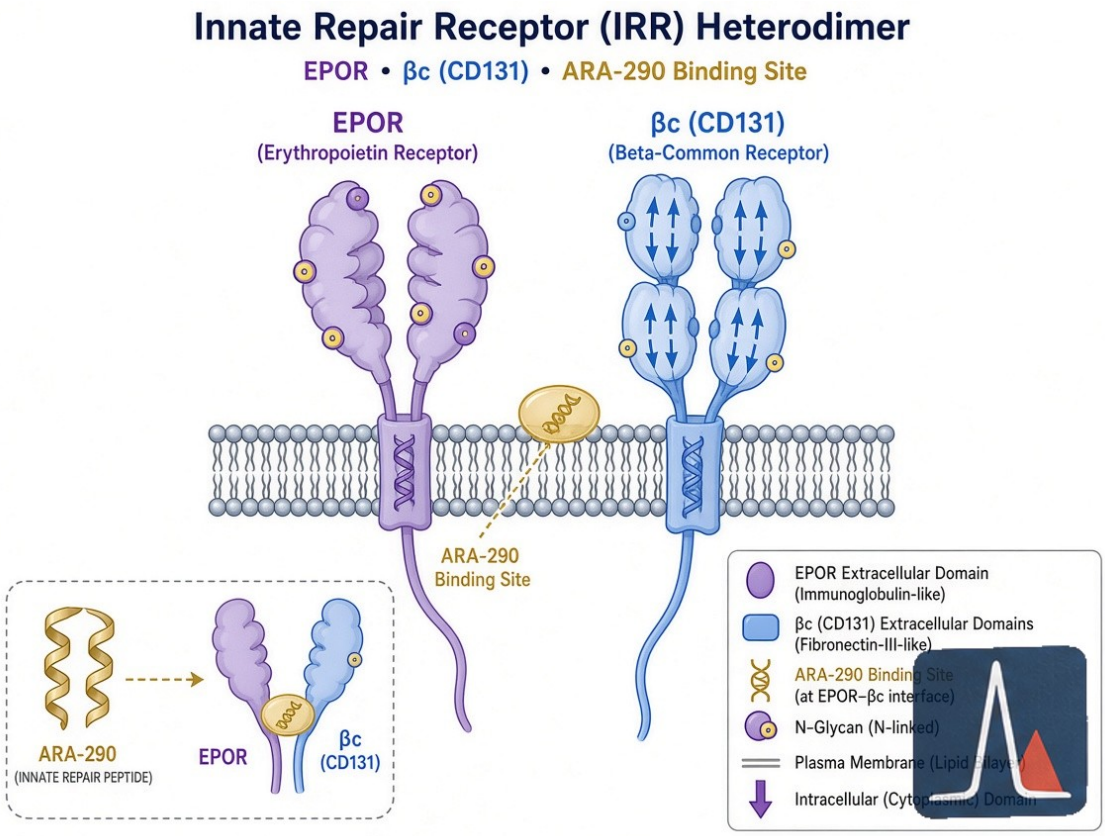
Artigos indexados relataram resultados da ara-290 em pequenos estudos clínicos de neuropatia e em modelos pré-clínicos relacionados, cada um com o tipo de estudo e uma limitação declarada, e nenhum desses registos é resumido como orientação

Relatos publicados sobre a ARA-290 (cibinetida)

Artigos indexados de 2012–2017 e trabalho pré-clínico posterior relataram resultados da ARA-290 (cibinetida) em pequenos estudos clínicos de neuropatia, sobretudo em neuropatia de fibras finas (NFF) associada à sarcoidose ou em neuropatia dolorosa da diabetes tipo 2, juntamente com modelos pré-clínicos de lesão nervosa, inflamação e reparação tecidular. Cada registo abaixo indica o tipo de estudo e uma limitação retirada do artigo ou do programa. Trata-se apenas de observações da literatura indexada; nenhum dos registos é resumido como orientação de utilização. Relatar um ensaio em seres humanos não é orientação para utilizar o material de investigação dessa forma. A ARA-290 é disponibilizada apenas para investigação laboratorial.

A ARA-290 é um péptido linear de 11 aminoácidos concebido a partir do domínio de superfície da hélice B da eritropoietina. Foi desenhada para se ligar seletivamente ao recetor de reparação inata (IRR), um heterómero do recetor da eritropoietina (EPOR) e do recetor β comum (CD131), sem desencadear a sinalização eritropoiética da EPO de comprimento completo. O trabalho pré-clínico sugeriu que esta via poderia atenuar a inflamação e promover a reparação tecidular. A teoria, com base em dados animais e celulares, sugere que a ativação seletiva do IRR poderia, de forma plausível, reduzir a neuroinflamação ou apoiar a reparação de fibras finas em pessoas, embora isso permaneça uma extrapolação teórica a partir de modelos não humanos e não tenha sido confirmado em ensaios de resultados em larga escala em seres 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.



The innate repair receptor (EPOR/beta-common heteromer) is the proposed target of ARA-290 in preclinical models.

Ensaio-piloto de NFF na sarcoidose (ensaio clínico piloto aleatorizado em dupla ocultação, 2012)

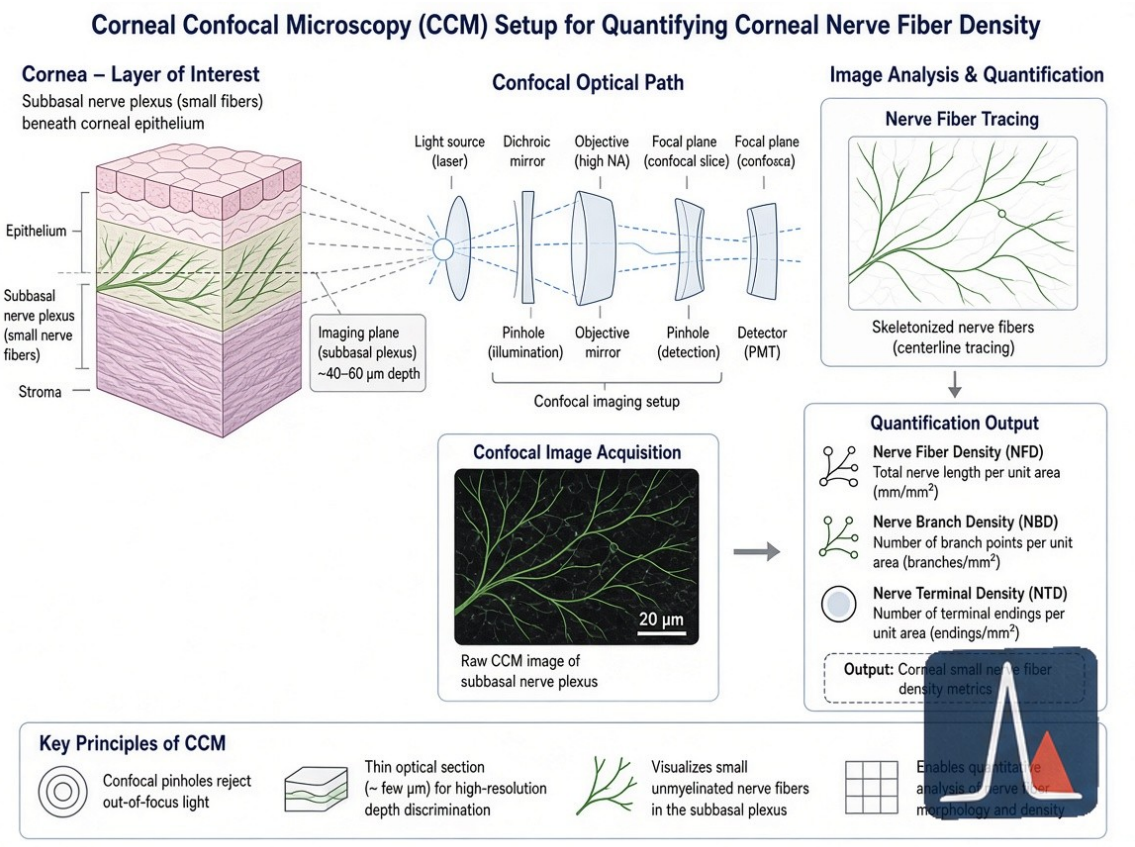
Um ensaio-piloto de 2012, em dupla ocultação e controlado por placebo (n=22), em doentes com sarcoidose e sintomas de neuropatia de fibras finas administrou 2 mg de ARA-290 por via intravenosa três vezes por semana durante quatro semanas. O registo descreveu uma redução significativamente maior na pontuação da Small Fiber Neuropathy Screening List (SFNSL) no braço da ARA-290 face ao placebo (Δ −11,5 ± 3,04 vs Δ −2,9 ± 3,34, $p < 0,05$) e melhorias em domínios selecionados de dor e funcionamento físico do SF-36. A intensidade da dor no Brief Pain Inventory e as pontuações de fadiga melhoraram de forma semelhante em ambos os grupos. As avaliações clínicas e laboratoriais não suscitaram preocupações de segurança. Limitação: coorte exploratória pequena de um único grupo de investigação; o desenho de piloto produz ampla incerteza em torno das estimativas do tamanho do efeito e da durabilidade. 1 2

Ensaio de perda de fibras nervosas finas associada à sarcoidose (ensaio clínico ocultado e controlado por placebo, 2013)

Um estudo de 2013, ocultado e controlado por placebo, incluiu doentes com perda de fibras nervosas finas associada à sarcoidose e sintomas neuropáticos. A ARA-290 subcutânea diária durante 28 dias foi relatada como associada a melhoria dos sintomas neuropáticos referidos pelos doentes (redução da SFNSL de cerca de 28% vs cerca de 9% com placebo na semana 5,

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.

p=0,005), aumento da densidade/área das fibras nervosas da córnea (mediana +14,5% ou +185 µm² face ao valor basal, p=0,022), alteração dos limiares de sensibilidade térmica cutânea (aumento dos limiares de dor ao frio e ao calor) e aumento da distância no teste de marcha de seis minutos (p=0,049). Não foram assinalados acontecimentos adversos evidentes atribuíveis ao péptido. Limitação: dimensão amostral modesta (cerca de 38 participantes); o intervalo de tratamento de 28 dias é curto relativamente ao tempo de regeneração nervosa, e a densidade de fibras nervosas intraepidérmicas cutâneas mostrou apenas uma tendência não significativa. A microscopia confocal da córnea serviu como critério estrutural substituto. 3 4



Corneal confocal microscopy is used as a non-invasive surrogate measure of small nerve fiber density in the clinical reports.

Ensaio de neuropatia dolorosa na diabetes tipo 2 (ensaio clínico de fase 2 aleatorizado e controlado por placebo, 2015)

Um ensaio de fase 2 de 2015, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (cerca de 48 participantes com diabetes tipo 2 e neuropatia dolorosa), administrou 4 mg de ARA-290 subcutânea ou placebo diariamente durante 28 dias, com seguimento até ao dia 56. O registo descreveu melhorias na hemoglobina A1c e nos perfis lipídicos ao longo da observação de 56 dias, redução das pontuações de sintomas neuropáticos do PainDetect (em particular formigueiro, dor térmica e alodinia) e aumento da densidade das fibras nervosas da córnea no subgrupo com valores basais baixos. Não foram identificados potenciais problemas de segurança. Limitação: coorte pequena e observação de curto prazo; as alterações metabólicas foram secundárias/exploratórias, e o estudo foi conduzido sobretudo por um grupo 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.

investigação afiliado ao promotor. 5 6

Ensaio de fase 2b de intervalo de doses na sarcoidose (ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, 2017)

Um ensaio multicêntrico de fase 2b, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, de intervalo de doses (n=64), em doentes com perda de fibras nervosas finas associada à sarcoidose e dor neuropática, testou doses subcutâneas diárias de 1, 4 ou 8 mg face a placebo durante 28 dias. O registo indicou que a dose de 4 mg produziu um aumento da área das fibras nervosas da córnea, corrigido para o placebo, estatisticamente significativo (critério estrutural primário, cerca de 697 μm^2, p=0,012, correspondente a uma subida de cerca de 23% face ao valor basal) e aumentou as fibras intraepidérmicas GAP-43 positivas em regeneração; estas alterações estruturais correlacionaram-se com melhorias funcionais no teste de marcha de 6 minutos. A intensidade da dor diminuiu em todos os braços, incluindo o placebo. Limitação: a eficácia no critério primário limitou-se à dose intermédia (resposta à dose não monotónica); a redução da intensidade da dor corrigida para o placebo no subgrupo com dor basal moderada a grave não atingiu significância estatística (p=0,157). O programa foi patrocinado por uma única empresa que posteriormente cessou a atividade; não foi publicada confirmação de fase 3. 7 8

Resultados desfavoráveis e nulos aparecem nos mesmos registos. As pontuações de dor melhoraram muitas vezes de forma substancial nos braços de placebo, limitando a separação nos critérios sintomáticos. A dose de 4 mg foi eficaz nas métricas das fibras nervosas da córnea no ensaio de fase 2b, mas a dose de 8 mg produziu um efeito numérico menor, e a dose de 1 mg não foi significativa. Um ensaio aberto subsequente, de pequena dimensão, no edema macular diabético (n 9concluídos) não descreveu melhoria média da acuidade visual, da espessura da retina ou da sensibilidade retiniana, apesar de alguns ganhos em questionários; o estudo foi terminado precocemente por problemas de fornecimento do fármaco. Não foram identificados na literatura indexada, até 2026, ensaios de fase 3 de grande dimensão e independentes, nem autorizações regulamentares para qualquer indicação. O desenvolvimento parece ter estagnado após estes programas de fase inicial. A replicação independente fora dos investigadores originais ligados a Leiden/Araim permanece limitada.

Modelos pré-clínicos relacionados (vários estudos em roedores e em células)

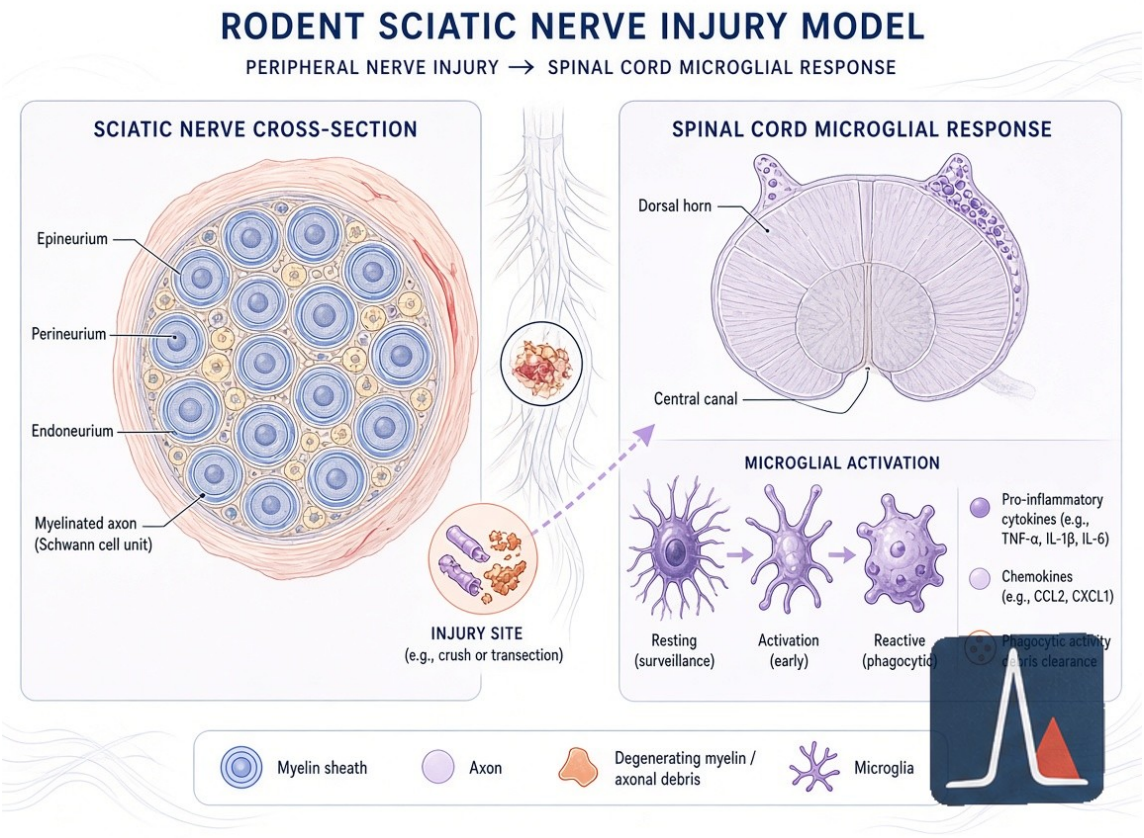
Relatos pré-clínicos, incluindo um modelo de lesão de nervo poupado em ratos e murganhos e um estudo de 2025 de esmagamento do nervo ciático no rato, descreveram alívio rápido e prolongado da alodinia mecânica e ao frio associado à ARA-290 (até 15–20 semanas após dosagem limitada), supressão da ativação microglial espinal e inibição do inflamassoma NLRP3 em células de Schwann através da redução da fosforilação de NF-κB e de ROS. Os efeitos estavam ausentes em animais knockout para o recetor β comum, o que apoia a mediação pelo IRR. Modelos adicionais (inflamação cardíaca no rato envelhecido, colite experimental, isquemia-reperfusão renal, periodontite apical em murganhos via modulação de SIRT1/NF-κB/IL-1β e retinopatia induzida por oxigénio) descreveram redução de citocinas inflamatórias, preservação da integridade tecidular e melhorias funcionais. Limitação: são todas

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.

observações em animais ou in vitro; os resultados comportamentais, histológicos e moleculares em modelos de roedor de lesão aguda ou de doença específica têm relevância incerta para a neuropatia crónica de fibras finas ou a sarcoidose em seres humanos. A translação não foi estabelecida em estudos confirmatórios em seres humanos. 9 10

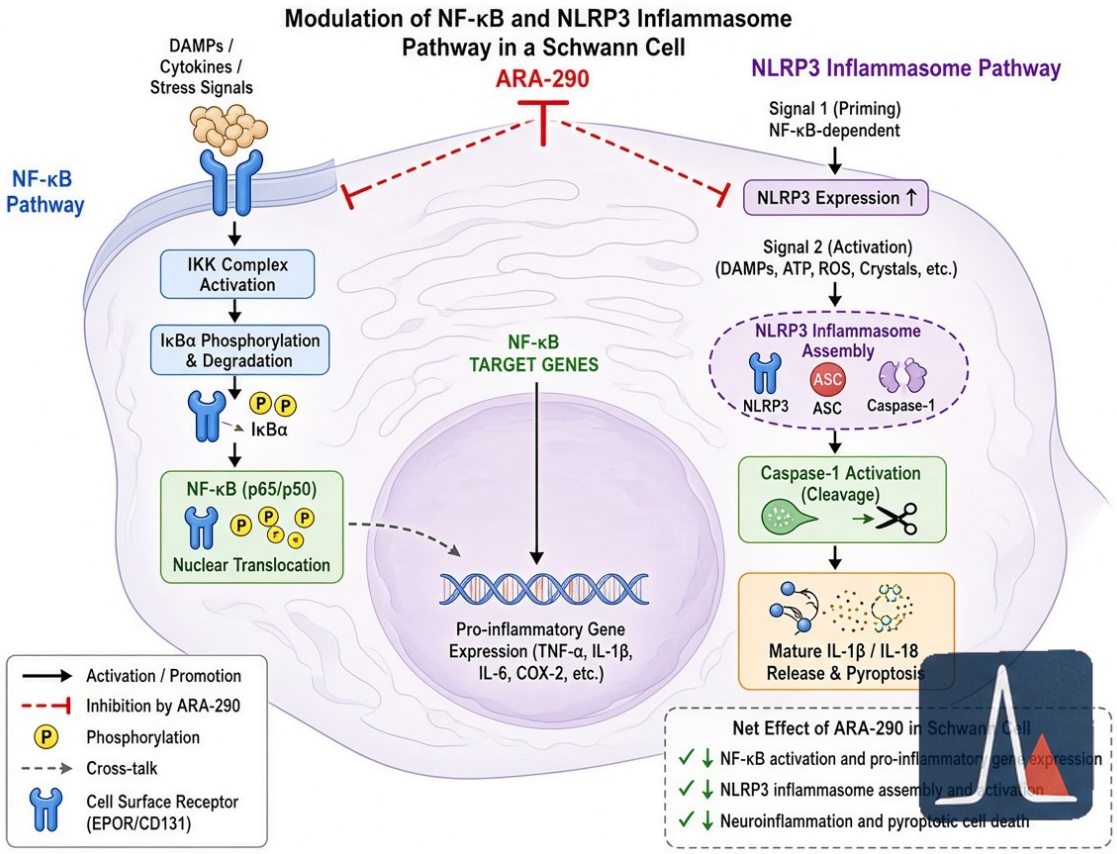
Estas observações pré-clínicas tornam plausível que a ativação seletiva do IRR possa modular a neuroinflamação ou apoiar processos de reparação em pessoas, mas isso permanece uma possibilidade teórica não sustentada por dados clínicos de resultados em larga escala.

Limitações comuns em todo o programa clínico incluem dimensões amostrais pequenas (22–64 participantes), durações de tratamento curtas (tipicamente 28 dias ou 4 semanas), utilização de critérios de imagem substitutos (microscopia confocal da córnea), envolvimento do promotor em múltiplos ensaios e ausência de seguimento a longo prazo ou de replicação independente. Os registos assinalam de forma consistente a ausência de sinais de segurança importantes nas populações testadas, mas os estudos não tinham poder para detetar acontecimentos adversos raros. Não foram destacados efeitos hematológicos desfavoráveis (em consonância com o desenho não eritropoiético).



Preclinical rodent nerve-injury models reported reduced allodynia and modulated inflammation after ARA-290 exposure.

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.



Recent preclinical reports link ARA-290 to downregulation of NF-kB, NLRP3, and pro-inflammatory cytokines.

Fontes

• Heij L, Niesters M, Swartjes M, et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med*. 2012;18(1):1430-1436. doi:10.2119/molmed.2012.00332. PMID: 23168581. (Piloto clínico.)
• Dahan A, Brines M, et al. ARA 290 improves symptoms in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and increases corneal nerve fiber density. *Mol Med*. 2013;19:334-345. doi:10.2119/molmed.2013.00122. PMID: 24136731. PMC3883966. (Ensaio clínico ocultado.)
• Brines M, Dunne AN, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*. 2015;20(1):658-666. doi:10.2119/molmed.2014.00215. PMID: 25387363. (Ensaio clínico de fase 2.)
• Culver DA, Dahan A, Bajorunas D, et al. Cibinetide improves corneal nerve fiber abundance in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and neuropathic pain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO52-BIO60. doi:10.1167/iovs.16-21291. (Ensaio clínico de fase 2b.)
• Pré-clínico adicional: Winicki N, et al. (Front Cardiovasc Med, 2023) sobre inflamação cardíaca no rato envelhecido; artigos de 2025 sobre o inflamassoma NLRP3 em células de Schwann (Eur J Pharmacol / Int Dent J) e a via SIRT1 na periodontite apical. Revisões narrativas (p. ex., Dahan et al., Pain Rep 2016; PMC5741312) resumem o mecanismo do IRR e o mesmo conjunto reduzido de ensaios de fase inicial.

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 foram identificados ensaios de fase 3 nem autorizações de introdução no mercado nos registos indexados consultados até 2026. O resumo reúne o que os artigos declararam; não contém alegações de saúde, informação de dosagem nem recomendações de utilização em pessoas ou animais.

Ligado: ara-290

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.