Relatórios publicados sobre a cagrilintida como agonista do recetor da amilina

21 de outubro de 2026

Os artigos publicados identificam a cagrilintida como um agonista de ação prolongada do recetor da amilina, e não como outro péptido GLP-1 ou incretina dupla, e esses registos não estabelecem nada sobre a utilização de frascos de investigaç

Relatórios publicados sobre a cagrilintida como agonista do recetor da amilina

Os artigos publicados identificam a cagrilintida como um análogo da amilina de ação prolongada e agonista do recetor (por vezes designado agonista duplo dos recetores da amilina e da calcitonina, ou DACRA), e não como um agonista do recetor GLP-1 ou um péptido de incretina dupla, como a semaglutida, a tirzepatida ou a retatrutida. A amilina é uma hormona pancreática das células beta, com 37 aminoácidos, cossegregada com a insulina, que atua principalmente na área postrema do rombencéfalo para promover a saciedade, abrandar o esvaziamento gástrico e suprimir a secreção pós-prandial de glucagon. A cagrilintida foi concebida com uma modificação lipídica N-terminal e alterações de sequência para melhorar a solubilidade, reduzir a propensão à fibrilhação e prolongar a semivida para administração semanal, mantendo uma farmacologia semelhante à da amilina.

Os registos indexados, incluindo artigos de química do desenvolvimento, estudos de biologia estrutural, experiências pré-clínicas com inativação de recetores e ensaios clínicos aleatorizados, classificam-na de forma consistente como um agonista do recetor da amilina. É frequentemente estudada em combinação de dose fixa com o agonista do recetor GLP-1 semaglutida (como CagriSema), precisamente porque as duas vias são complementares e não redundantes. Os relatórios clínicos descrevem diferenças entre braços atribuídos na variação percentual do peso corporal, na HbA1c e na incidência de acontecimentos adversos, face a placebo ou a comparadores ativos, em adultos com excesso de peso, obesidade ou diabetes tipo 2. Cada resumo abaixo nomeia o tipo de estudo e indica uma limitação registada. Trata-se de observações de estudos publicados de desenvolvimento farmacêutico. Relatar um ensaio em seres humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma. Cagrilintida destina-se apenas 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.

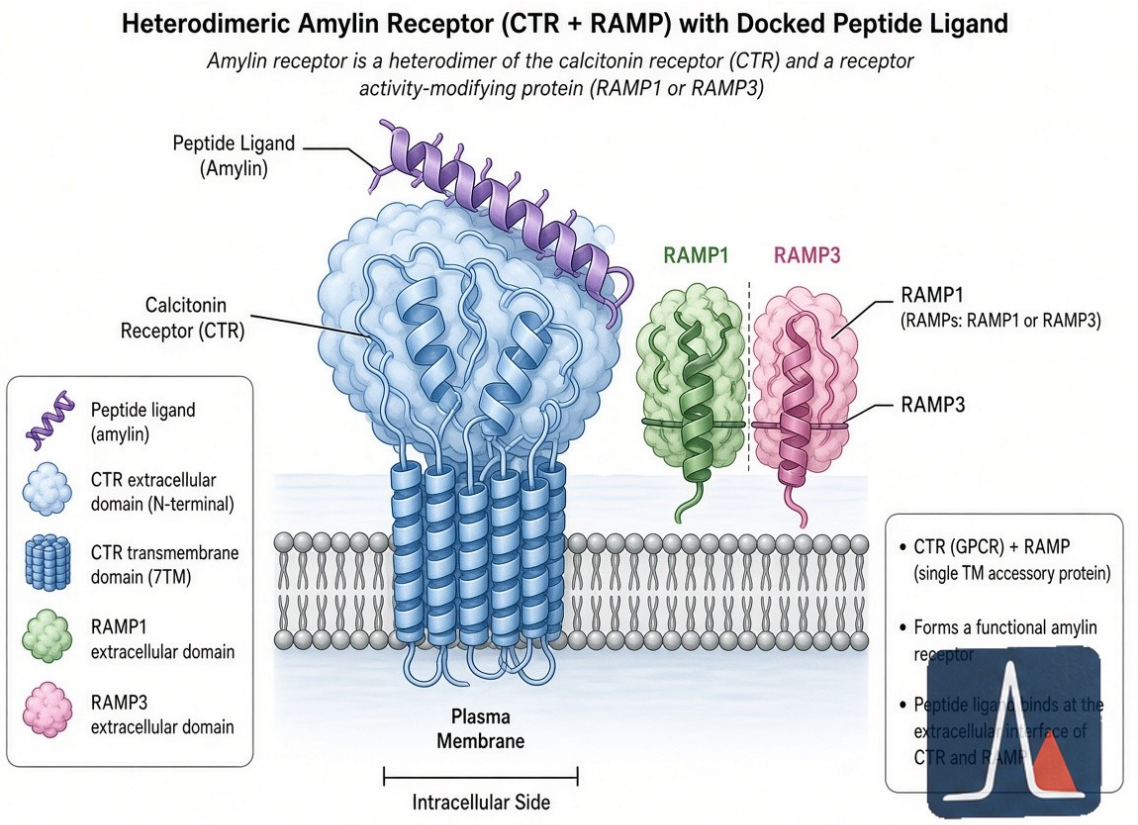


Figura 1. Representação do complexo do recetor da amilina (CTR + RAMP) que a cagrilintida ativa, segundo estudos estruturais e funcionais publicados.

Farmacologia do recetor e estudos estruturais (artigos in vitro e de método, 2025)

Vários artigos de 2025 utilizaram crio-microscopia eletrónica para resolver estruturas da cagrilintida ligada a estados ativos acoplados a Gs do recetor da calcitonina (CTR) e dos três complexos do recetor da amilina (AMY1R = CTR+RAMP1, AMY2R = CTR+RAMP2, AMY3R = CTR+RAMP3). As estruturas mostraram um modo de ligação do tipo «bypass», semelhante ao da amilina, em que a extremidade C-terminal do péptido interage com o domínio extracelular, enquanto a hélice N-terminal interage com o feixe transmembranar. As características moleculares principais incluíram uma ponte salina intramolecular (Glu14-Arg17) que estabiliza a conformação helicoidal, Phe23 ancorada na interface transmembranar-micela e a interação de Pro37 com o domínio extracelular do recetor. Ensaios funcionais de AMPc confirmaram uma potência de sinalização Gs não seletiva através do CTR e dos recetores AMY, com atividade limitada nos recetores de CGRP ou de adrenomedulina. Estes registos distinguem a cagrilintida dos miméticos de incretinas que têm como alvo os recetores GLP-1 ou GIP.

Um estudo paralelo de 2025 na eBioMedicine, em ratinhos com obesidade induzida pela dieta e em animais com inativação de RAMP1/3, demonstrou que as reduções da ingestão alimentar, do peso corporal e da massa gorda relativa induzidas pela cagrilintida, juntamente com a ativação neuronal na área postrema, exigiam a presença dos recetores AMY1 e AMY3. Nos ratinhos com inativação, o efeito de perda de peso foi abolido ou marcadamente atenuado, enquanto a calcitonina de salmão apresentou um comportamento diferente. Estes resultados são

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.

consistentes com a fisiologia da amilina, mas limitam-se a modelos de roedores. Limitação: a biologia estrutural in vitro, os ensaios de sinalização em células e as experiências pré-clínicas de curta duração em roedores não predizem a ocupação do recetor, a eficácia a longo prazo nem a segurança em pessoas. Em teoria, é plausível que a modulação seletiva da sinalização da amilina no rombencéfalo possa influenciar o balanço energético humano; isto permanece teórico.

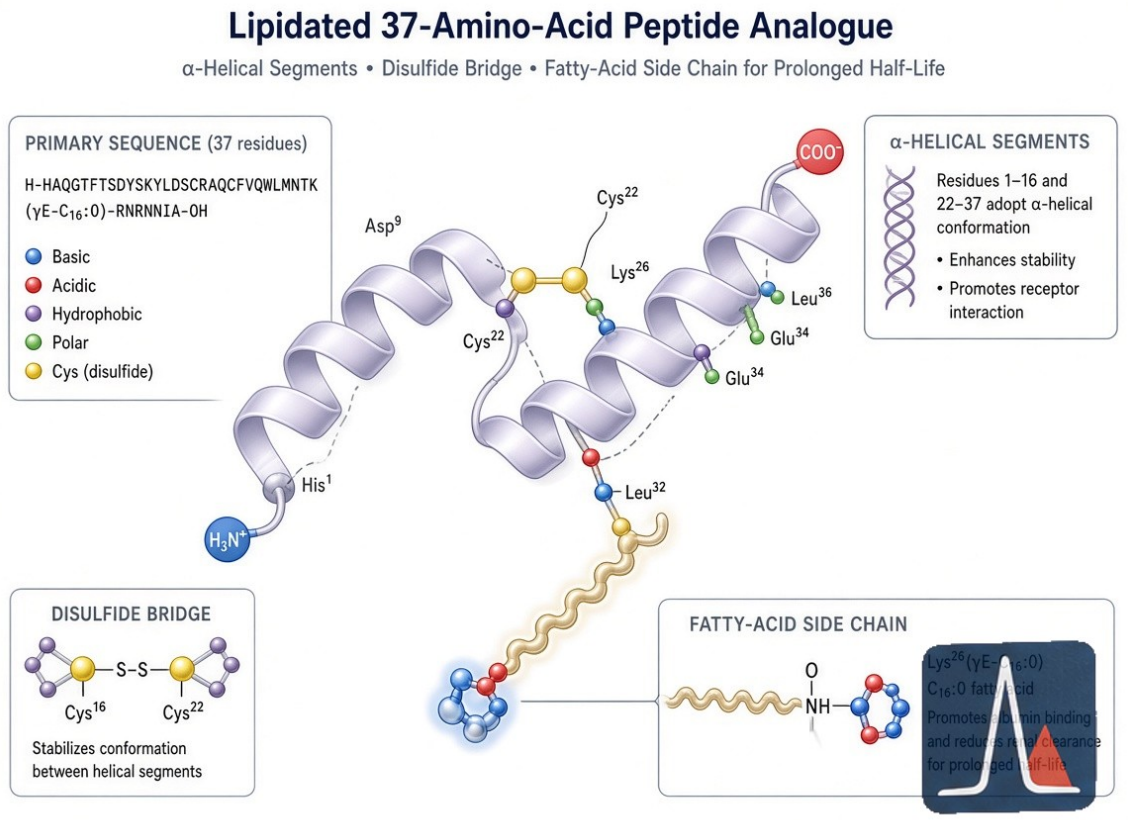


Figura 2. Representação estilizada da estrutura do análogo da amilina de ação prolongada, com destaque para características que permitem o envolvimento do recetor e a farmacocinética.

Ensaio de fase 2 de determinação da dose em monoterapia no excesso de peso e na obesidade (ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e por liraglutida, 2021)

Lau et al. (Lancet, PMID 34798060, DOI 10.1016/S0140-6736(21)01751-7) relataram um ensaio multicêntrico de fase 2 que aleatorizou 706 adultos com excesso de peso ou obesidade (IMC ≥ 27 kg/m² com comorbilidades ou ≥ 30kg/m², sem diabetes) para cagrilintida subcutânea semanal (0,3, 0,6, 1,2, 2,4 ou 4,5 mg), liraglutida 3,0 mg diária ou placebo durante 26 semanas após escalonamento da dose, em conjunto com intervenção no estilo de vida. Segundo o estimando do produto do ensaio, a perda percentual média de peso variou de 6,0 % a 10,8 % nas doses de cagrilintida, face a 3,0 % com placebo (diferenças estimadas de tratamento de 3,0–7,8 pontos percentuais, todas p<0,001). A dose de 4,5 mg produziu uma perda de 10,8 %, face a 9,0 % com liraglutida (diferença estimada de tratamento de 1,8 pontos percentuais, p=0,03). As perturbações gastrointestinais (náuseas, obstipação, diarreia) foram os acontecimentos adversos mais frequentes e ocorreram de forma relacionada com a dose (41–63 % face a 32 % com placebo); a maioria foi ligeira a moderada e transitória. A descontinuação permanente por

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 ocorreu em cerca de 10 % dos participantes nos vários grupos.

Os autores concluíram que os resultados apoiam o desenvolvimento adicional de moléculas com mecanismos novos para a gestão do peso. Limitação: tratou-se de um estudo de fase 2 de determinação da dose, com 26 semanas de duração, numa população selecionada sem diabetes; não teve poder para acontecimentos raros, resultados cardiovasculares nem manutenção do peso a longo prazo. O trabalho de registo subsequente centrou-se em grande medida na combinação de dose fixa com semaglutida. O registo não fornece informação sobre a pureza, a estabilidade ou a administração humana de frascos de investigação.

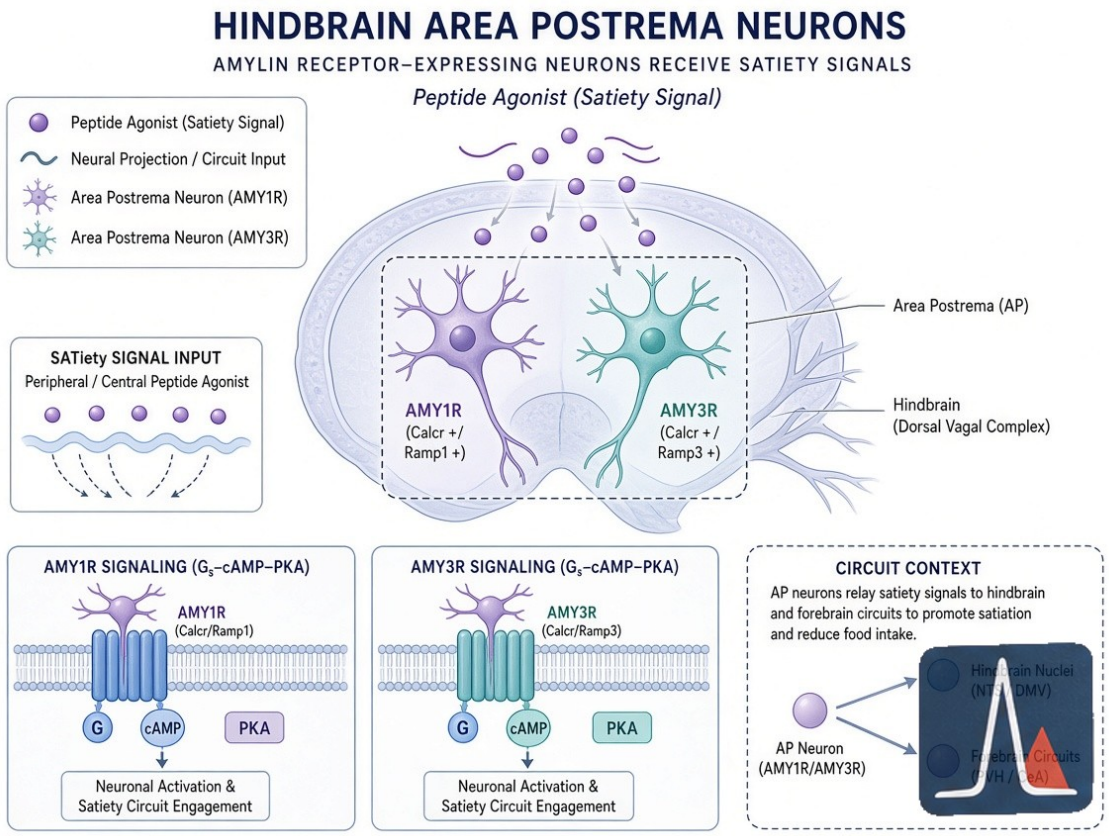


Figura 3. Esquema da área postrema e do complexo vagal dorsal, onde estudos pré-clínicos publicados localizam a ação primária de saciedade dos agonistas do recetor da amilina.

Ensaios de fase 3 de combinação com semaglutida (CagriSema) na diabetes tipo 2 e na obesidade (vários ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo ou por comparador ativo, 2025–2026)

Várias publicações de 2025–2026 no New England Journal of Medicine, The Lancet e Lancet Diabetes & Endocrinology descreveram os programas de fase 3 REDEFINE (centrado na obesidade) e REIMAGINE (centrado na diabetes tipo 2). No REIMAGINE 1 (diabetes tipo 2 precoce em doentes sem tratamento prévio, 40 semanas), a CagriSema semanal (cagrilintida 2,4 mg + semaglutida 2,4 mg ou 1,0 mg + 1,0 mg) produziu reduções da HbA1c de −1,8 e −1,5 pontos percentuais, face a −0,1 com placebo, e reduções do peso corporal de −13,8 % e −11,8 %, face a −1,4 % (todas as diferenças estimadas de tratamento face a placebo estatisticamente

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.

significativas, p<0,0001). No REIMAGINE 2 (doentes sob metformina ± inibidor SGLT2, 68 semanas), a CagriSema 2,4/2,4 mg foi superior à semaglutida 2,4 mg isolada tanto na HbA1c (−1,91 face a −1,75 pontos percentuais) como no peso (−14,2 % face a −10,2 %). No REIMAGINE 3 (em adição à insulina basal), observou-se superioridade semelhante face a placebo, sem aumento da hipoglicemia. Ensaios REDEFINE paralelos em adultos com obesidade (com ou sem diabetes tipo 2) relataram perdas médias de peso de 13,7–20,4 % com CagriSema, face a cerca de 3 % com placebo às 68 semanas, com proporções elevadas a atingir perdas ≥ 15% ou ≥ 20%. Os acontecimentos adversos gastrointestinais ocorreram em 70–80 % dos participantes sob tratamento ativo (face a cerca de 35 % com placebo), foram predominantemente náuseas, vómitos, diarreia ou obstipação, e foram na sua maioria transitórios e ligeiros a moderados. As taxas de descontinuação por acontecimentos adversos mantiveram-se baixas e comparáveis às do placebo em muitas análises.

Estes ensaios registaram de forma consistente alterações cardiometabólicas favoráveis (perímetro da cintura, tensão arterial, lípidos) como critérios de avaliação secundários. Limitação: todos foram ensaios de registo financiados pelo promotor, conduzidos em populações especificadas no protocolo, com intervenção estruturada no estilo de vida e terapêutica de base; o seguimento finito (40–68 semanas), os critérios de inclusão selecionados e a utilização de uma combinação farmacêutica de dose fixa limitam a generalização. Dados dedicados de resultados cardiovasculares e de segurança a muito longo prazo continuam em investigação em programas em curso. Braços de monoterapia ou subanálises nestes ensaios mostraram efeitos significativos, mas em geral menores do que os da combinação, reforçando o racional do mecanismo complementar. Nenhum destes registos aborda material de frasco de investigação.

Em teoria, é plausível que a ativação concomitante das vias da amilina e do GLP-1 possa produzir sinais de saciedade aditivos em seres humanos; trata-se de uma inferência teórica a partir dos desenhos dos ensaios e dos dados pré-clínicos de complementaridade, e não de uma propriedade demonstrada de qualquer frasco.

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.

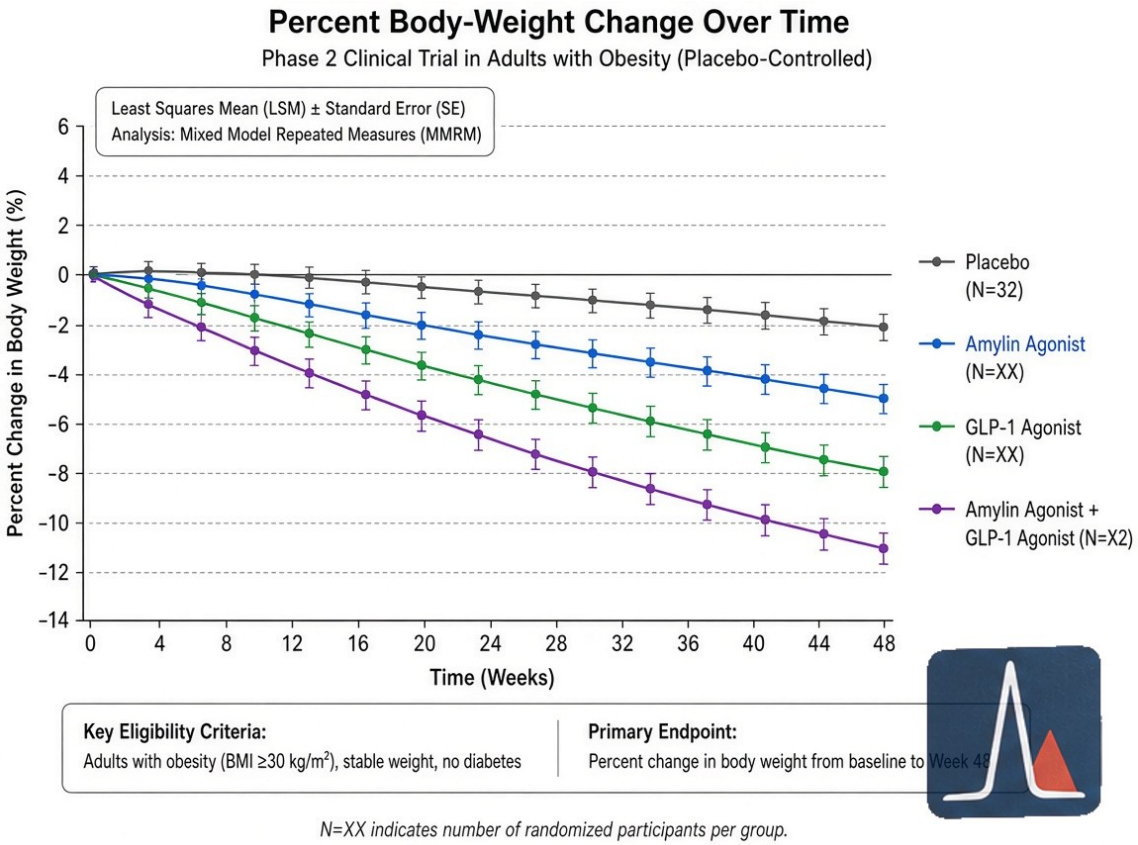


Figura 4. Representação conceptual das trajetórias de peso corporal por braço atribuído relatadas em ensaios de fase 2 e de fase 3 de cagrilintida e CagriSema.

Síntese da evidência e contexto de investigação

Na literatura citada, a cagrilintida é apresentada de forma uniforme como um agonista do recetor da amilina. Nenhum artigo aqui revisto a confunde com miméticos de incretinas; em vez disso, o programa CagriSema assenta explicitamente na premissa de circuitos não sobrepostos do rombencéfalo e do hipotálamo. O trabalho pré-clínico e estrutural fornece fundamentação mecanística, enquanto os relatórios clínicos fornecem estimativas quantitativas da dimensão do efeito em coortes definidas, juntamente com dados de tolerabilidade dominados por efeitos de classe gastrointestinais. Observações desfavoráveis ou nulas são relatadas de forma rotineira: aumentos da náusea dependentes da dose, taxas modestas de descontinuação, ausência de patamar de perda de peso em estudos mais curtos e a necessidade de dados de resultados a mais longo prazo. Nenhum estudo em seres humanos aqui resumido avaliou material de grau de investigação ou manipulado, e nenhum reivindicou aprovação regulamentar ou segurança alargada para utilização fora de ensaio.

O conjunto da evidência continua a ser o de um agente farmacêutico experimental em fase tardia de desenvolvimento. Os investigadores que utilizam cagrilintida em contexto laboratorial devem interpretar os resultados publicados estritamente no contexto dos modelos, das populações e das formulações efetivamente testados. Artigos futuros poderão aperfeiçoar a compreensão da seletividade por subtipo de recetor, dos resultados cardiometabólicos a longo prazo ou das estratégias de combinação, mas os registos atuais não fornecem fundamento para extrapolação a frascos de investigação.

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.

A cagrilintida destina-se apenas a investigação laboratorial.

Fontes

• Lau DCW, Erichsen L, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. doi:10.1016/S0140-6736(21)01751-7. PMID: 34798060.
• Aroda VR, et al. Efficacy and safety of once-weekly cagrilintide-semaglutide (CagriSema) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (REIMAGINE 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3a study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026. doi:10.1016/S2213-8587(26)00126-9.
• Corresponding REIMAGINE 2 and REIMAGINE 3 papers (Buse, Rosenstock et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* and *Lancet*, 2026).
• Garvey WT, et al. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502082.
• Cao J, et al. Structural and dynamic features of cagrilintide binding to calcitonin and amylin receptors. *Nat Commun*. 2025. PMC11982234.
• Carvas AO, et al. Cagrilintide lowers bodyweight through brain amylin receptors 1 and 3. *eBioMedicine*. 2025. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105836.
• Kruse T, et al. Development of cagrilintide (AM833). *J Med Chem*. 2021 (development chemistry paper).

Foram consultados artigos adicionais de mecanismo e de meta-análise indexados no PubMed ou no Europe PMC (2025–2026) para consistência da classificação do recetor. Todas as citações são literatura primária ou relatórios diretos de ensaios. Não foram utilizadas fontes de loja, fórum ou não revistas por pares.

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.

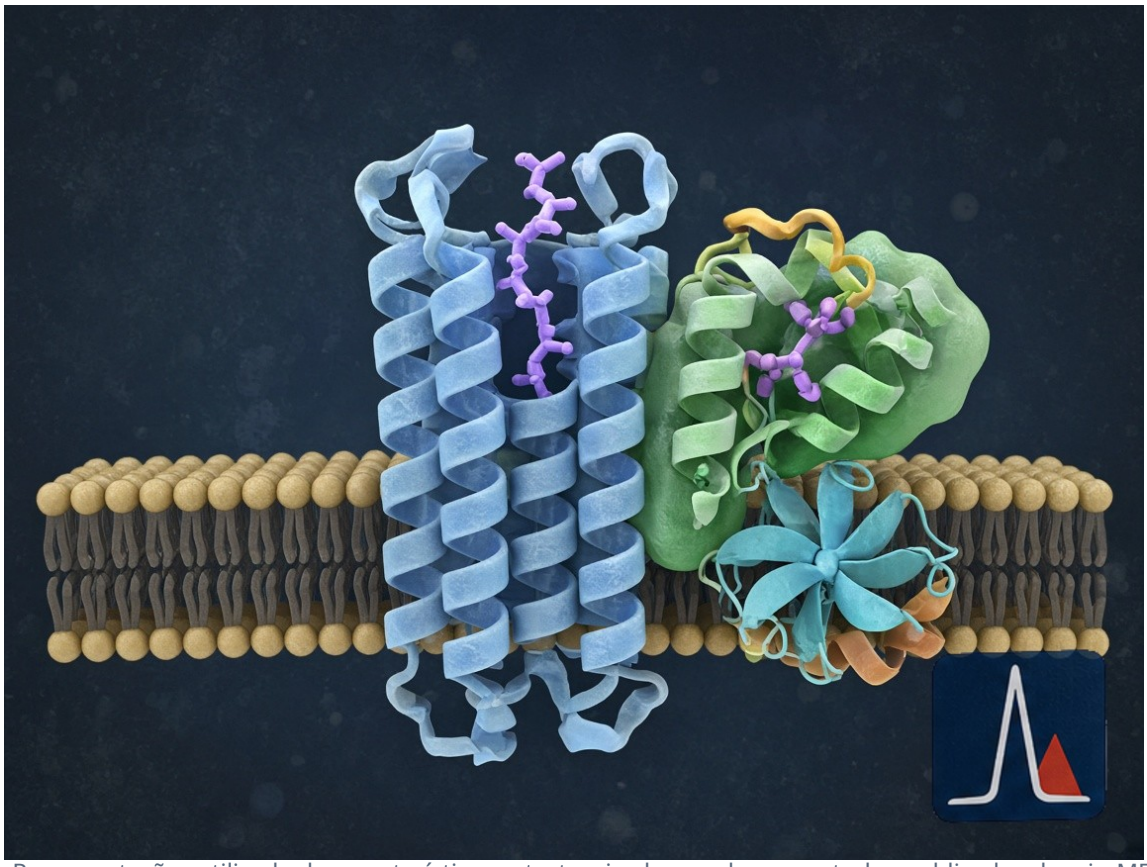


Figura 5. Representação estilizada de características estruturais observadas em estudos publicados de crio-ME da cagrilintida ligada aos recetores da amilina e da calcitonina.

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.