Relatórios publicados sobre a dihexa

25 de outubro de 2026

Artigos indexados em células e em animais descrevem a dihexa como um análogo sintético da angiotensina IV estudado quanto a leituras do fator de crescimento dos hepatócitos e da sinaptogénese, distinto da literatura nootrópica já resumida s

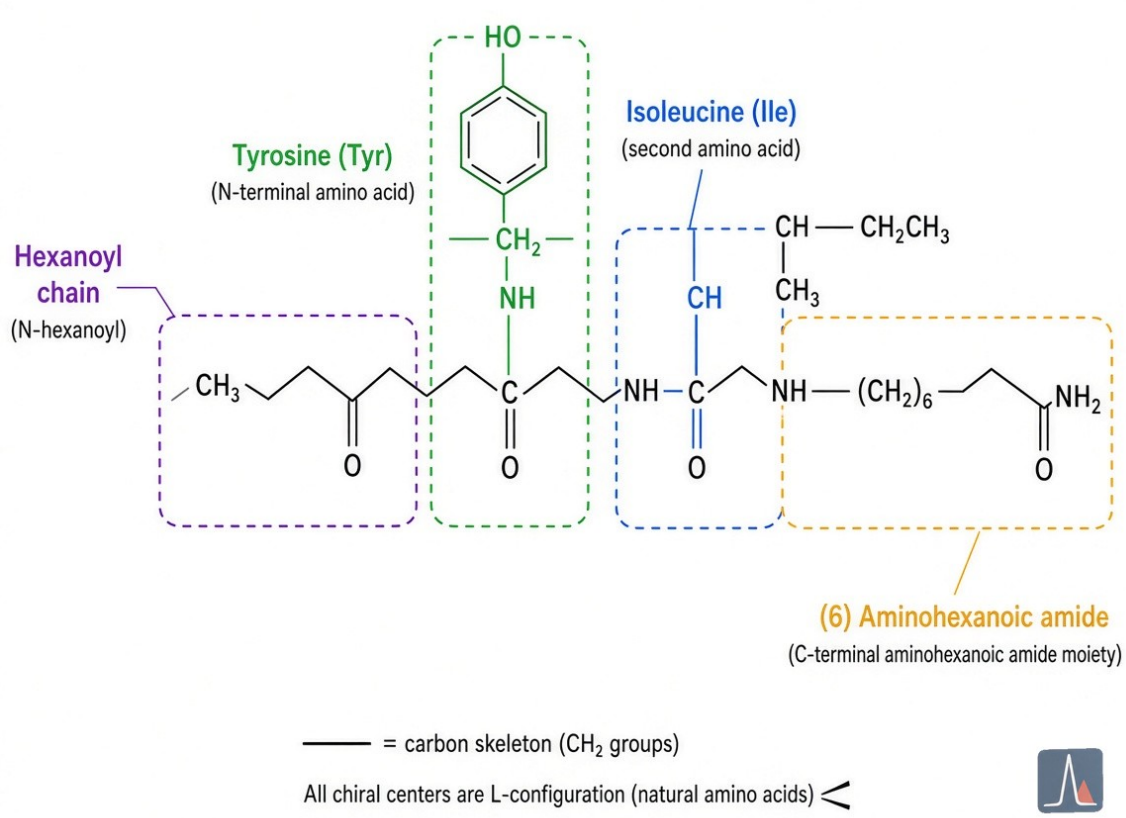
Relatórios publicados sobre a dihexa

Artigos indexados em células e em animais descrevem a dihexa como um análogo sintético da angiotensina IV estudado quanto a leituras do fator de crescimento dos hepatócitos e da sinaptogénese, distinto da literatura nootrópica já resumida sobre fragmentos de ACTH, péptidos relacionados com a tuftsina e tripéptidos. Esses registos não estabelecem a utilização de frascos de investigação. A dihexa destina-se apenas a investigação laboratorial.

Identidade química e contexto de catálogo

A dihexa (N-hexanoil-Tyr-Ile-(6)-amino-hexanamida; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) é um peptidomimético metabolicamente estabilizado derivado do núcleo Tyr-Ile da angiotensina IV (AngIV). A hexanoilação N-terminal e a modificação C-terminal com ácido 6-amino-hexanoico foram introduzidas para melhorar a resistência às peptidases, a biodisponibilidade oral e a penetração da barreira hematoencefálica, mantendo o farmacóforo associado à atividade procognitiva na investigação inicial da AngIV. No catálogo da Rierink, posiciona-se entre compostos experimentais explorados quanto a leituras neurotróficas e de plasticidade sináptica, distinta de análogos da ACTH(4-10) como o Semax, heptapéptidos relacionados com a tuftsina, péptidos de origem pineal como o Pinealon ou o Epithalon, e tripéptidos anti-inflamatórios curtos como o KPV.

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.



Estrutura química da dihexa (N-hexanoil-Tyr-Ile-(6)-amino-hexanamida).

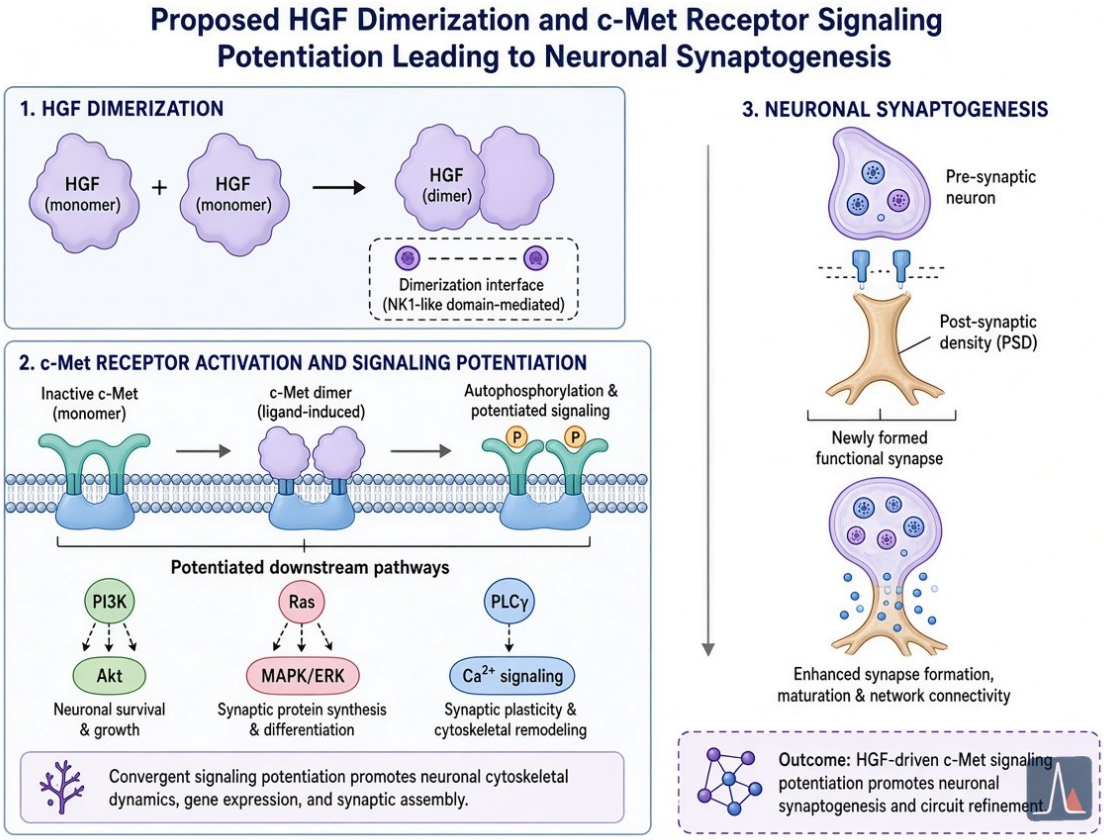
O composto não é um mimético direto do HGF, mas foi hipotetizado como potenciador alostérico que estabiliza a dimerização do HGF e aumenta a sensibilidade do recetor tirosina-cinase c-Met ao HGF endógeno. Isto situa a sua literatura no domínio da arborização dendrítica, da espinogénese e da sinaptogénese mediadas por fatores de crescimento, e não no agonismo direto de recetores, na atividade antimicrobiana ou nas vias mitocondriais de outros materiais catalogados. Todos os materiais do catálogo e os registos associados destinam-se explicitamente apenas a investigação laboratorial. Relatar resultados pré-clínicos publicados não constitui orientação para utilizar qualquer material de investigação em animais ou em pessoas.

Estudos fundacionais in vitro de sinaptogénese e proposta de HGF/c-Met (artigos in vitro e de método, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) relataram que a dihexa aumentou a densidade de espinhas dendríticas, a expressão de marcadores sinápticos (sinaptofisina, PSD-95) e a atividade sináptica funcional (frequência elevada de correntes pós-sinápticas excitatórias em miniatura) em culturas primárias de neurónios do hipocampo de rato, em concentrações picomolares. O mesmo trabalho descreveu a dihexa como ordens de grandeza mais potente do que o BDNF em ensaios selecionados de ramificação dendrítica. Um estudo mecanístico subsequente (Benoist et al., 2014) propôs que estes efeitos dependiam de ligação saturável de elevada afinidade ao HGF (Kd referido 65 pM), da potenciação da fosforilação do recetor c-Met na presença de concentrações sublimiares de HGF e da dispersão de células MDCK dependente de HGF. Tanto o bloqueio farmacológico com um antagonista do HGF como o shRNA dirigido ao c-Met teriam abolido as respostas espinogénicas, sinaptogénicas e de dispersão celular. Estes artigos

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.

também apresentaram a dihexa como oralmente ativa e permeante da barreira hematoencefálica em experiências farmacocinéticas em roedores. 1 2



Esquema da potenciação proposta da sinalização HGF/c-Met pela dihexa.

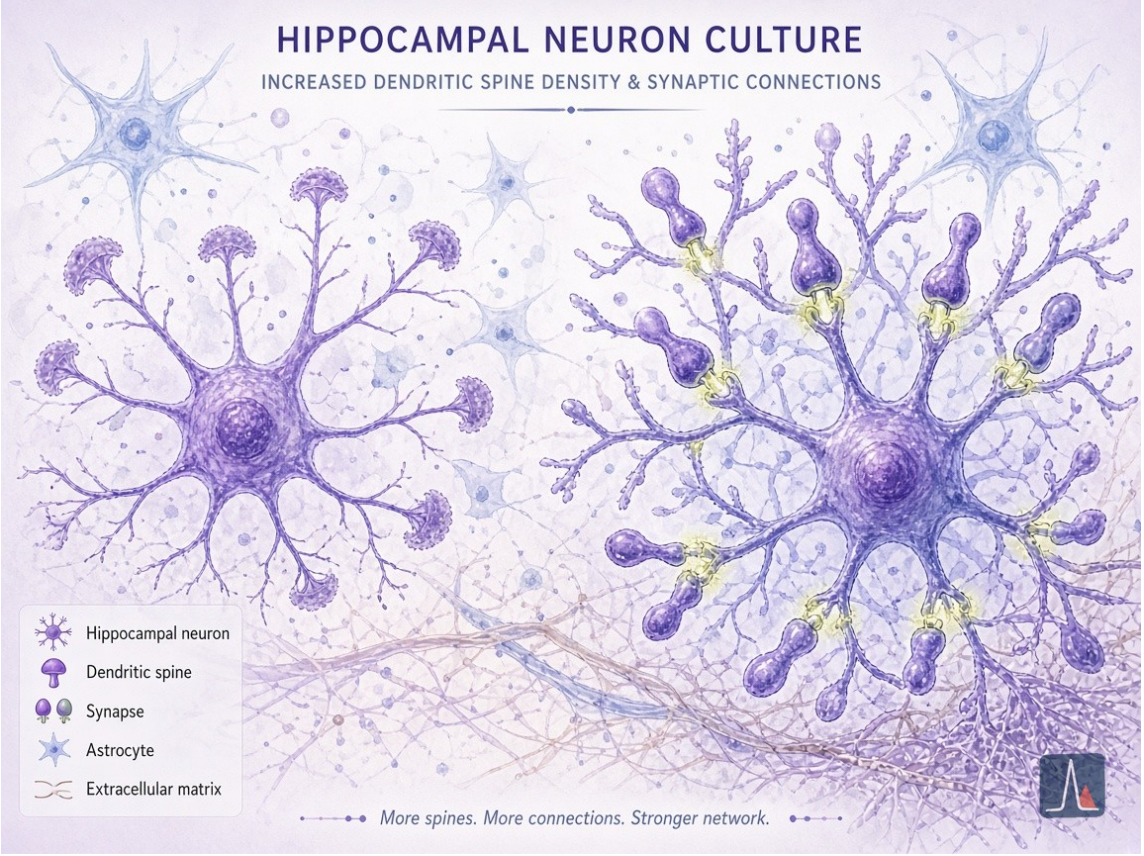
A dihexa foi ainda empregue como substituto funcional do HGF em protocolos conduzidos por pequenas moléculas para a diferenciação de células estaminais pluripotentes humanas em células semelhantes a hepatócitos, substituindo o HGF recombinante no passo final de maturação e suportando a expressão de marcadores hepáticos. Num modelo da linha lateral do peixe-zebra, 1 µM de dihexa protegeu células ciliadas sensoriais da morte induzida por aminoglicosídeos sem reduzir a captação da toxina; a proteção foi atenuada por um antagonista do HGF ou por inibidores de cinases a jusante (Akt, TOR, MEK), o que sustenta um mecanismo intracelular dependente do HGF. 3

Aplica-se um contexto importante de integridade dos dados ao trabalho mecanístico fundacional. O artigo de Benoist et al. de 2014 foi formalmente retratado pelo Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics em 2025, depois de uma investigação da Washington State University ter concluído que figuras específicas continham dados falsificados ou fabricados; a responsabilidade foi atribuída a dois autores. O artigo de descoberta de McCoy et al. de 2013 mantém uma expressão de preocupação persistente, emitida em 2021. Artigos relacionados anteriores (2011–2012) do mesmo grupo foram também retratados. Estes avisos não refutam todas as observações comportamentais ou histológicas, mas comprometem materialmente a confiança no mecanismo original de ligação de elevada afinidade ao HGF e de potenciação alostérica, tal como foi apresentado. É portanto necessária a replicação independente da interação molecular precisa. 4

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.

Modelos animais pré-clínicos de défice cognitivo, envelhecimento e neurodegeneração transgénica (artigos em animais, 2013–2024)

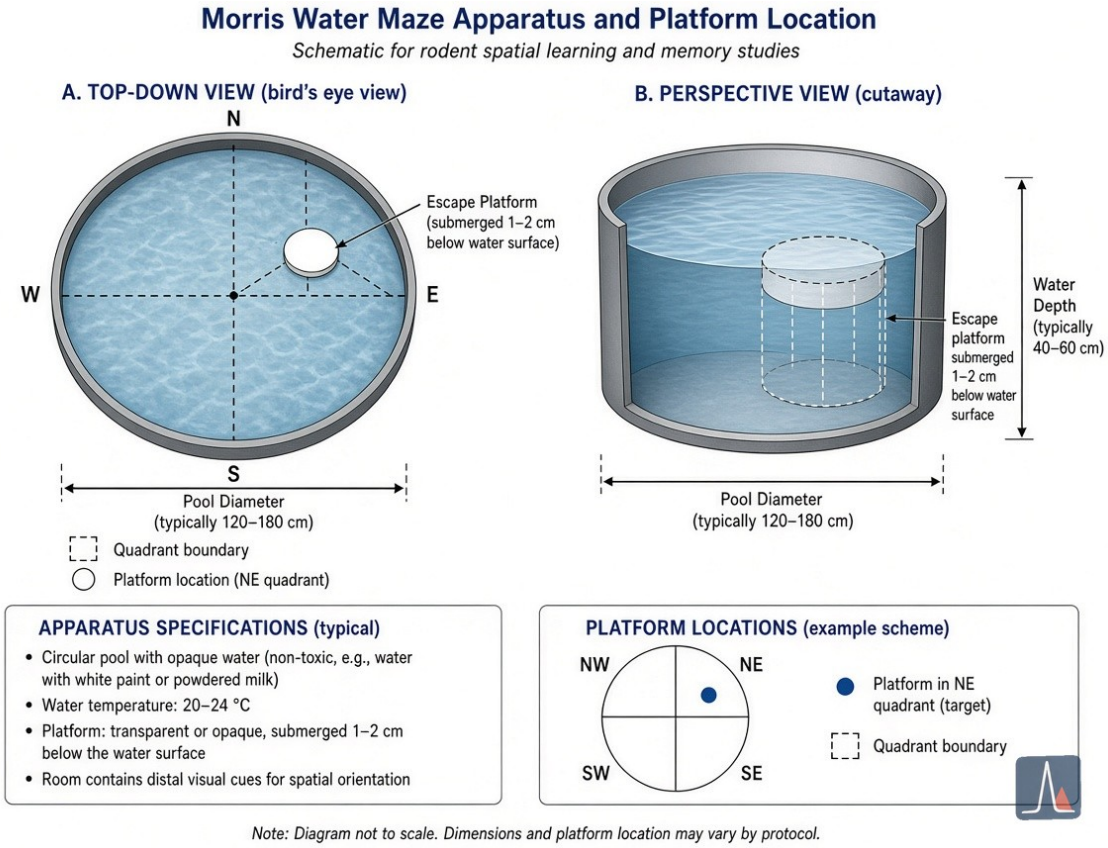
Em ratos tratados com escopolamina e em ratos naturalmente envelhecidos, a dihexa oral ou parentérica reverteu défices na aquisição e no ensaio de sonda do labirinto aquático de Morris. No modelo de escopolamina, os efeitos foram dependentes da dose e estatisticamente significativos na dose oral mais elevada testada; o desempenho dos animais envelhecidos foi restabelecido para níveis próximos dos controlos jovens. A persistência do benefício semanas após a cessação da administração foi interpretada como compatível com remodelação sináptica estrutural. Os correlatos histológicos incluíram imunorreatividade elevada da sinaptofisina no hipocampo. 1



Representação do aumento da densidade de espinhas dendríticas e da sinaptogénese em neurónios do hipocampo.

Um grupo de investigação chinês independente (Sun et al., 2021) avaliou a dihexa oral em murganhos duplamente transgénicos APP/PS1. Os animais tratados apresentaram melhoria da latência de fuga e das travessias da plataforma no labirinto aquático de Morris, aumento da contagem de neurónios corticais (coloração de Nissl), níveis elevados de proteína sinaptofisina, redução da ativação de astrócitos e da microglia, diminuição de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, TNF-α), aumento da IL-10 anti-inflamatória e envolvimento da via PI3K/AKT. Um inibidor da PI3K (wortmanina) reverteu parcialmente as alterações histológicas antiapoptóticas e anti-inflamatórias, sugerindo envolvimento da via independentemente dos dados retratados de ligação ao HGF. Estes resultados constituem uma das poucas replicações positivas independentes de benefício cognitivo e sináptico num modelo amiloide transgénico. 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.



Esquema do teste do labirinto aquático de Morris para avaliação da memória espacial.

Modelos mais amplos produziram resultados mistos. Num paradigma de transecção e reparação do nervo ciático em rato, a administração adjuvante de dihexa com células estaminais mesenquimatosas ou G-CSF melhorou as pontuações de função dos nervos peroneal e sural, os graus da pegada na marcha e reduziu as contraturas em flexão do pé em momentos mais tardios. Um relatório de 2025 em ratos com traumatismo cranioencefálico ligeiro repetido descreveu o resgate da memória de trabalho com infusão central de dihexa, bloqueado por um antagonista de HGF/MET, o que é compatível com o envolvimento da via num contexto de lesão. Contudo, Wells et al. (2024) não encontraram efeito protetor do PNB-0408 contra a perda de peso, a disfunção motora, o défice cognitivo ou a patologia estriatal num modelo em rato de sintomas semelhantes à doença de Huntington induzidos por ácido 3-nitropropiónico, o que constitui um resultado negativo claro num paradigma de toxina mitocondrial. 6

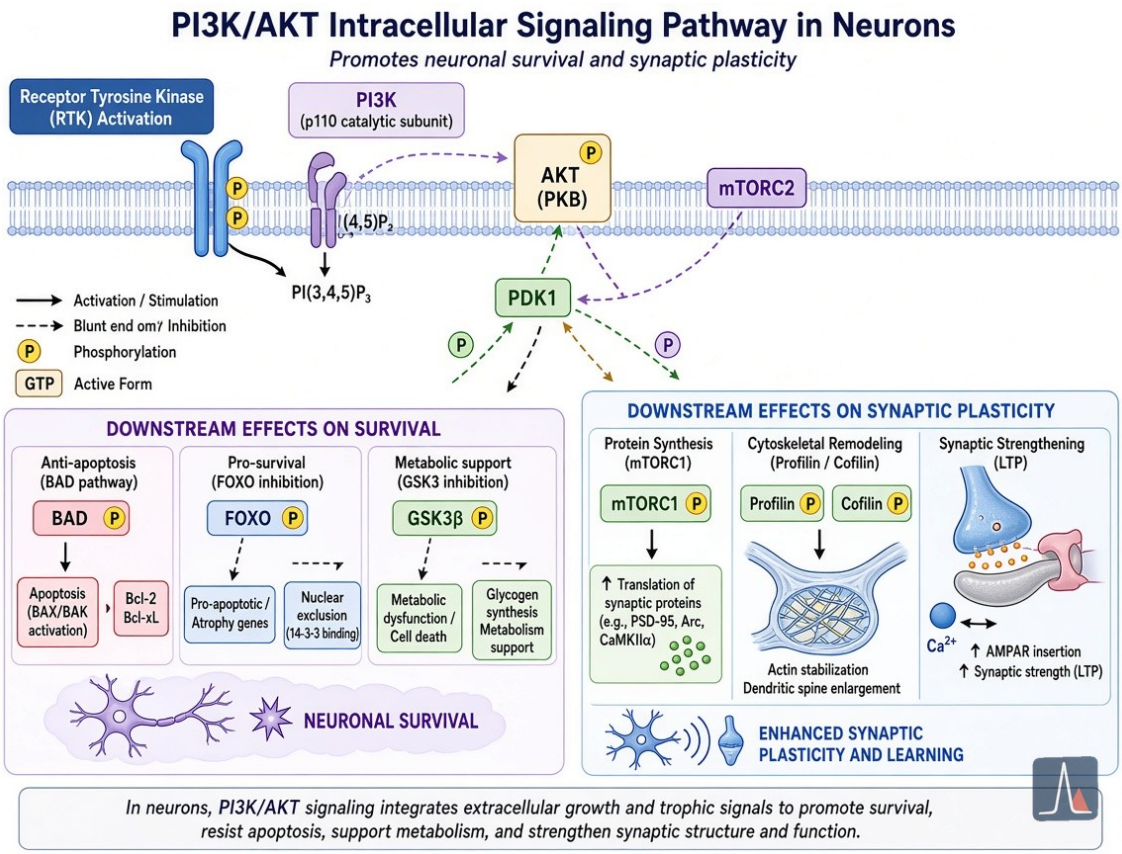
Revisões, retratações, tentativas relacionadas de translação clínica e limitações recorrentes (artigos de revisão, 2015–2026)

Revisões anteriores à retratação (Wright e Harding, 2015) sintetizaram evidência que liga a biologia cerebral da AngIV/AT4 (IRAP) ao sistema HGF/c-Met e propuseram este eixo como alvo até então pouco considerado para as doenças de Alzheimer e de Parkinson, com base em papéis na neurogénese, na sinaptogénese, na sobrevivência celular e na proteção contra agressões. Uma revisão sistemática de 2018 da literatura experimental sobre a AngIV concluiu que análogos estabilizados, incluindo a dihexa, produziram melhorias consistentes em modelos animais de défice cognitivo, em particular em tarefas espaciais e de evitamento, com efeitos mais fortes quando administrados perto do treino ou do teste. A literatura posterior a 2025

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.

discute explicitamente as retratações do JPET e a expressão de preocupação, reclassificando as alegações originais de potenciação alostérica do HGF e de potência «milhões de vezes superior à do BDNF» como hipóteses cujos dados de suporte primários estão comprometidos. Surgiu replicação independente de fenótipos comportamentais e histológicos em modelos selecionados (APP/PS1, TCE), mas o alvo molecular preciso e a potência extraordinária exigem nova validação com padrões contemporâneos. 7

O desenvolvimento farmacêutico relacionado de miméticos de pequenas moléculas do HGF (por exemplo, o fosgonimetão) chegou a ensaios de fase 2/3 na doença de Alzheimer ligeira a moderada; o ensaio LIFT-AD não cumpriu o seu teste estatístico global primário nem os secundários principais, o que levou à descontinuação do programa. Declarações da FDA sobre o acetato de dihexa referem a ausência de dados identificados de exposição humana por qualquer via e a falta de informação suficiente para avaliar riscos de segurança em contextos de preparação magistral. Preocupações teóricas repetidamente citadas incluem a natureza proto-oncogénica do c-Met (um fator em vários cancros para os quais existem inibidores em uso clínico) e a ausência de toxicologia crónica, de carcinogenicidade ou de perfil de segurança a longo prazo em espécies não roedoras. Não existem, até 2026, dados publicados de farmacocinética, biomarcadores, fisiologia ou ensaios clínicos em seres humanos para a própria dihexa.



Via PI3K/AKT implicada em estudos independentes em murganhos APP/PS1.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

A literatura pré-clínica indexada sobre a dihexa centra-se na sinaptogénese em cultura celular, no resgate da memória espacial em roedores em modelos de défice, na preservação histológica

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.

de sinapses e neurónios e na modulação da neuroinflamação num fundo APP/PS1. Foram relatados sinais positivos nos modelos de escopolamina, rato envelhecido, APP/PS1, células ciliadas e TCE ligeiro, com uma replicação independente que usa um enquadramento PI3K/AKT. Contudo, os artigos mecanísticos centrais que estabeleciam a ligação direta ao HGF, a potenciação alostérica e a dependência de MET foram retratados em 2025 por fabrico de dados, o artigo fundacional de comportamento e sinaptogénese mantém uma expressão de preocupação, e existe um resultado negativo claro num modelo semelhante à doença de Huntington induzido por toxina. A literatura é reduzida, deriva em grande parte de um único laboratório antes dos achados de integridade e carece de replicação independente ampla das alegações originais de potência.

As limitações recorrentes incluem a dependência de um conjunto estreito de ensaios cognitivos baseados em labirintos, dimensões modestas dos grupos nos estudos iniciais, toxicologia limitada de dose-resposta e de administração crónica, ausência de dados em não roedores ou em primatas, falta completa de informação sobre exposição humana e questões plausíveis de segurança a longo prazo em torno da ativação sustentada de vias de fatores de crescimento. Embora a dihexa continue a ser um reagente laboratorial interessante para investigação básica da plasticidade sináptica, da biologia da angiotensina IV e de leituras relacionadas com HGF/MET, estes registos não estabelecem eficácia, segurança ou utilidade translacional para qualquer indicação. Seriam necessárias replicação independente transparente e de elevada qualidade e estudos mecanísticos modernos para reavaliar as hipóteses originalmente avançadas. Nenhum material do catálogo deve ser interpretado como medicamento nem utilizado fora de contextos laboratoriais estritamente controlados.

Fontes

• McCoy AT et al. (2013). Evaluation of metabolically stabilized angiotensin IV analogs as procognitive/antidementia agents. *J Pharmacol Exp Ther*. PMID: 23055539 (expressão de preocupação).
• Benoist CC et al. (2014). The procognitive and synaptogenic effects of angiotensin IV-derived peptides are dependent on activation of the hepatocyte growth factor/c-Met system. *J Pharmacol Exp Ther*. PMID: 25187433 (retratado em 2025).
• Sun X et al. (2021). AngIV-Analog Dihexa Rescues Cognitive Impairment and Recovers Memory in the APP/PS1 Mouse via the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Brain Sci*. PMID: 34827486.
• Uribe PM et al. (2015). Hepatocyte growth factor mimetic protects lateral line hair cells from aminoglycoside exposure. *Front Cell Neurosci*. PMID: 25674052.
• Wells RG et al. (2024). Effects of an Angiotensin IV Analog on 3-Nitropropionic Acid-Induced Huntington’s Disease-Like Symptoms in Rats. *J Huntingtons Dis*. PMID: 38489193.
• Wright JW, Harding JW (2015). The brain hepatocyte growth factor/c-Met receptor system: a new target for the treatment of Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. PMID: 25649658.
• Avisos de retratação (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (vários artigos do mesmo grupo).

Foram consultadas revisões adicionais de 2015–2026, sínteses sistemáticas e declarações regulatórias sobre preparação magistral para contextualizar limitações, retratações e a ausência de dados em seres humanos. Todas as citações derivam de literatura primária ou de revisão indexada no PubMed.

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.