Relatórios publicados sobre o VIP

29 de outubro de 2026

Os relatórios publicados caracterizam o VIP (péptido intestinal vasoactivo; forma sintética aviptadil) como um neuropéptido de 28 aminoácidos que actua através dos receptores VPAC1/VPAC2 para mediar vasodilatação, broncodilatação e potente

Os relatórios publicados caracterizam o péptido intestinal vasoactivo (VIP), também designado polipéptido intestinal vasoactivo ou aviptadil na forma sintética, como um neuropéptido endógeno de 28 aminoácidos pertencente à família da secretina/glucagom. Isolado pela primeira vez do duodeno de suíno em 1970, o VIP funciona como neuromodulador, vasodilatador, broncodilatador e imunomodulador pleiotrópico. Sinaliza principalmente através dos receptores acoplados à proteína G VPAC1 e VPAC2 (com menor afinidade para o PAC1), elevando o AMPc intracelular para suprimir citocinas pró-inflamatórias como o TNF-α, a IL-6 e a IL-12, ao mesmo tempo que promove a IL-10, células T reguladoras (Tregs) e vias de protecção tecidular. O VIP é fornecido estritamente para investigação laboratorial e não é um medicamento. A referência a estudos ou ensaios humanos publicados não constitui orientação para utilizar qualquer material de investigação.

Identidade química e contexto de catálogo

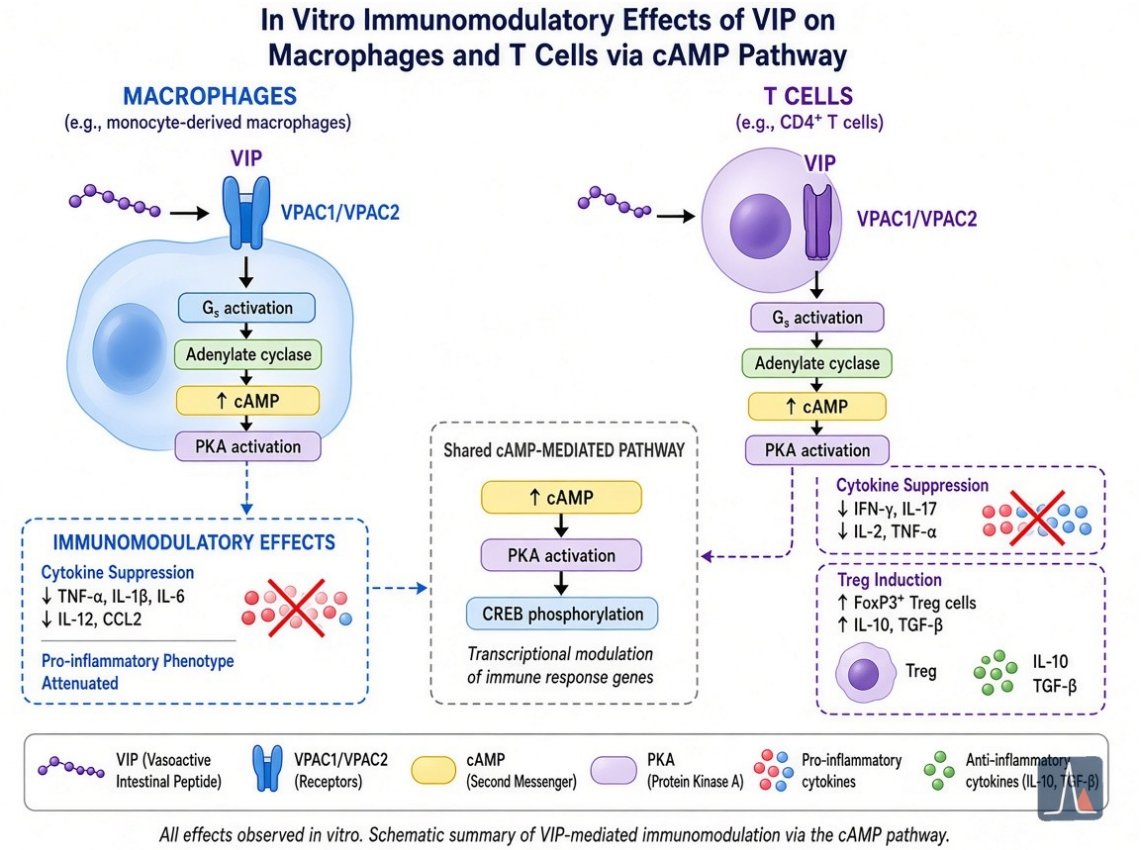
O VIP é um péptido linear de 28 resíduos (sequência: HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN-NH_2) com extremidade C amidada e regiões que adoptam conformação em α-hélice em ambientes que mimetizam membranas. É rapidamente degradado no plasma (meia-vida de aproximadamente um minuto) por peptidases, incluindo a endopeptidase neutra e a dipeptidil peptidase IV. O aviptadil sintético é quimicamente idêntico à sequência humana. A literatura de investigação abrange farmacologia de receptores, sinalização de células imunitárias, modelos animais de doença, estudos fisiológicos de perfusão e ensaios interventivos seleccionados. Nenhum produto autónomo de VIP está aprovado pelos principais reguladores para uso terapêutico amplo; uma associação VIP/fentolamina tem autorização de introdução no mercado em certos países europeus para a disfunção eréctil, e existiram designações órfãs para indicações pulmonares. Todo o material discutido destina-se apenas a investigação laboratorial.

Descoberta fundacional, farmacologia de receptores e estudos mecanísticos in vitro (artigos in_vitro e de método, 1970–década de 2020)

O VIP foi isolado e sequenciado em 1970 por Said e Mutt, no decurso da procura de factores vasoactivos em extractos intestinais. A clonagem subsequente identificou VPAC1 e VPAC2 como os seus receptores primários; ambos se acoplam a Gs e à adenilil ciclase, aumentando o AMPc e activando a PKA, modulando também MAPK, NF-κB e outras vias. Estudos in vitro em macrófagos, células dendríticas e linfócitos T isolados demonstram que o VIP inibe a expressão de TNF-α, IL-6, IL-12 e iNOS induzida por LPS ou citocinas, ao mesmo tempo que regula positivamente a IL-10 e o TGF-β. O VIP promove a diferenciação de células T CD4+ naive em Tregs FoxP3+ e inibe a polarização Th1/Th17. Trabalho in vitro adicional mostra estimulação da expressão de proteínas do surfactante em células alveolares de tipo II, relaxamento do músculo

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.

liso vascular e das vias aéreas, e modulação da secreção epitelial. Estudos de relação estrutura-actividade (SAR) identificaram resíduos-chave (em particular nas regiões N-terminal e helicoidal central) necessários à activação do receptor e orientaram o desenvolvimento de análogos metabolicamente estáveis e de agonistas selectivos do VPAC2 explorados para indicações metabólicas. Artigos de método descrevem ensaios de ligação de radioligandos, acumulação de AMPc e protocolos de citometria de fluxo para indução de Tregs utilizados entre espécies. Estas experiências fundacionais estabeleceram o VIP como péptido desactivador de macrófagos e equilibrador da imunidade, mas também salientaram a sua curta meia-vida e diferenças entre espécies na farmacologia dos receptores.



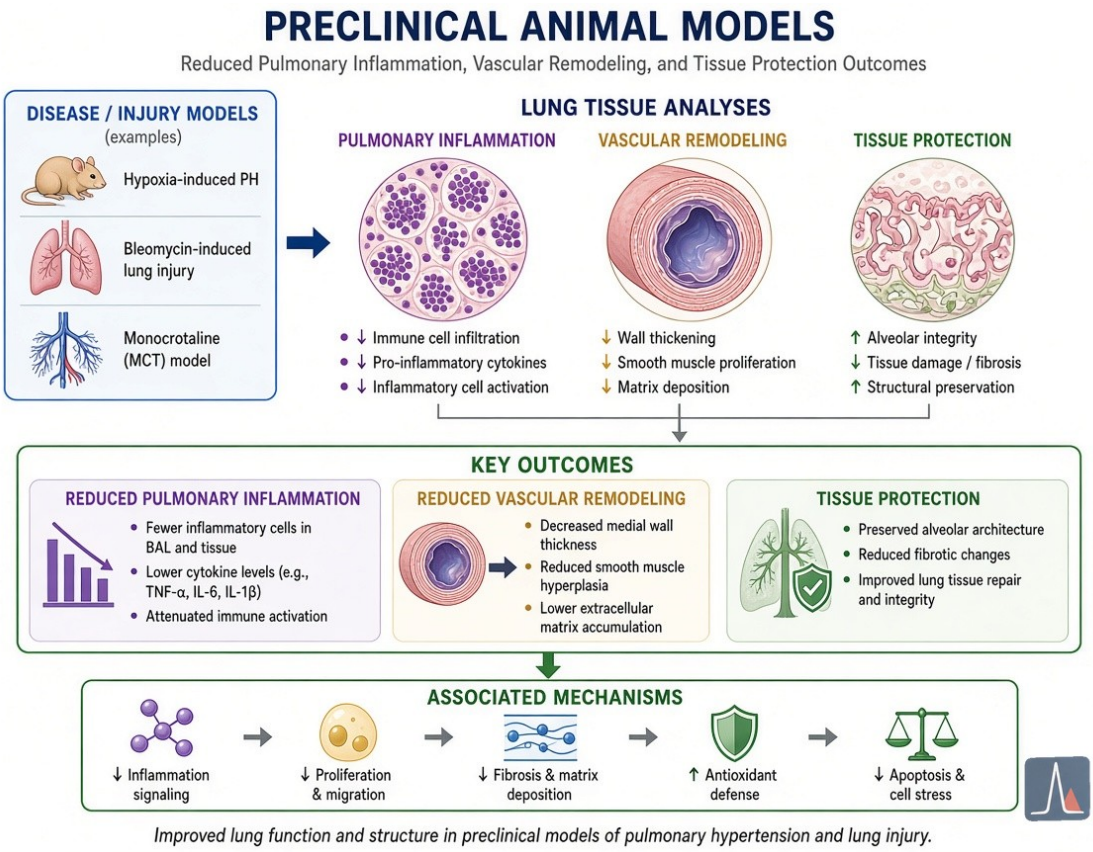
Imunomodulação in vitro pelo VIP

Modelos animais pré-clínicos de inflamação, doença pulmonar, autoimunidade e neuroprotecção (artigos em animais, década de 1980–2026)

Modelos em roedores e em animais de maior porte mostraram repetidamente efeitos protectores. Ratinhos knockout para o VIP ou deficientes em receptores VPAC desenvolvem fenótipos espontâneos semelhantes à hipertensão arterial pulmonar (HAP), inflamação exagerada ou colite agravada. O VIP exógeno ou análogos estáveis atenuam a lesão pulmonar aguda induzida por lipopolissacárido, reduzem a remodelação vascular pulmonar em modelos de HAP por monocrotalina ou hipoxia, diminuem os scores clínicos na encefalomielite autoimune experimental (EAE, um modelo de esclerose múltipla) e melhoram a colite por sulfato de dextrano sódico ou TNBS. Em modelos de sépsis (laqueação e punção do cego ou

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.

endotoxina), os resultados dependem do contexto: a administração precoce de VIP pode reduzir a tempestade de citocinas e melhorar a sobrevivência em alguns estudos, mas outros relatos referem compromisso da eliminação bacteriana ou aumento da mortalidade quando administrado após infecção estabelecida, sugerindo um compromisso entre tolerância e eliminação. Foi relatada neuroprotecção em modelos de Alzheimer e de Parkinson, com redução da activação microglial, menor acumulação de Aβ e preservação de neurónios dopaminérgicos. Modelos metabólicos mostram melhoria da secreção de insulina estimulada pela glucose através do VPAC2 e efeitos modestos no peso corporal. Inovações de administração, como encapsulação lipossómica, nanopartículas ou aerossóis inalados, foram usadas para contornar a degradação rápida. Embora surjam sinais anti-inflamatórios e citoprotectores consistentes entre modelos, a translação é limitada por regimes posológicos não exequíveis em seres humanos e pela ausência de dados de resultados funcionais a longo prazo em contextos de doença crónica. Achados nulos ou desfavoráveis incluem ausência de benefício hemodinâmico sustentado em alguns modelos crónicos de HAP e potencial de imunossupressão excessiva.



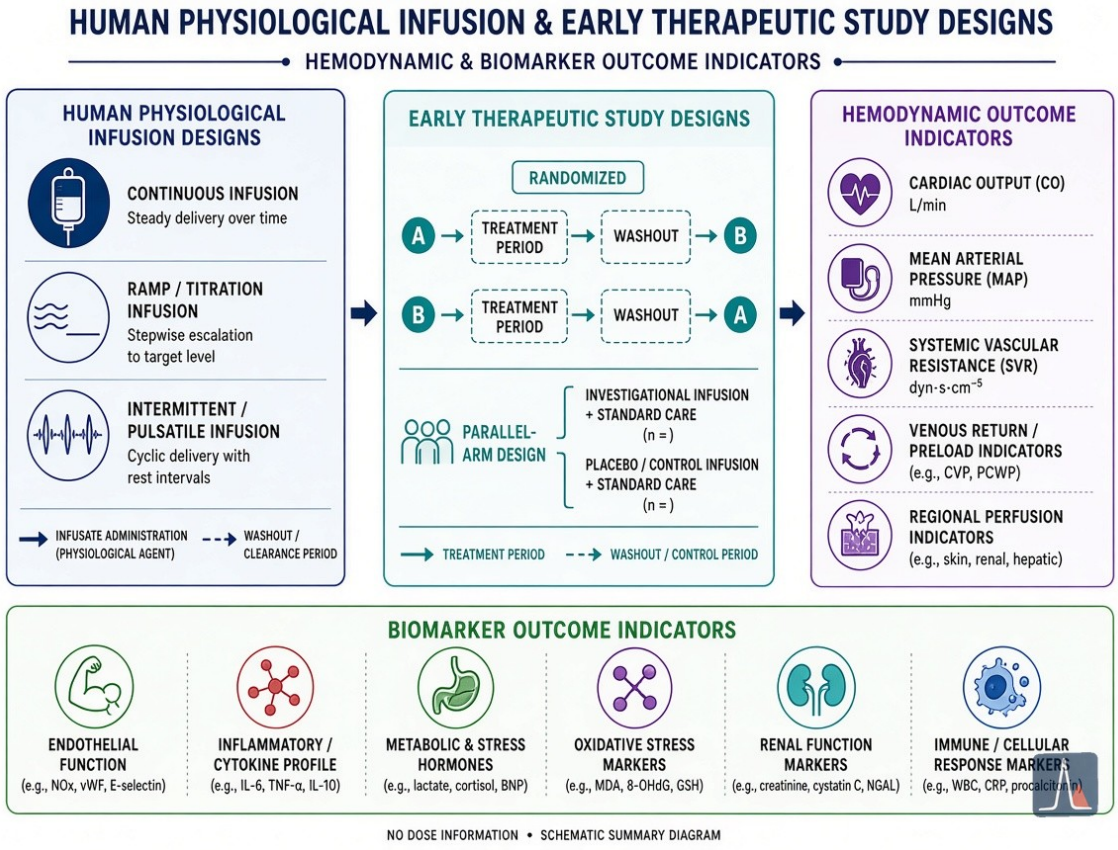
Modelos pré-clínicos de protecção pulmonar

Estudos humanos fisiológicos, de provocação de cefaleia e terapêuticos iniciais (artigos de farmacologia clínica, 1983–2015)

Perfusões intravenosas de VIP em voluntários saudáveis e em doentes produzem vasodilatação dependente da dose, rubor facial e aumentos da frequência cardíaca. Estudos do Danish Headache Center (décadas de 2010–2020) demonstraram que a perfusão prolongada de VIP induz cefaleia semelhante a enxaqueca tardia na maioria dos doentes com enxaqueca sem aura (aproximadamente 65–75 %), acompanhada de vasodilatação craniana mensurável por RM ou

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.

ecografia; os efeitos foram menos potentes do que os do PACAP-38. Estudos iniciais na asma (1983) relataram broncodilatação modesta e protecção contra a broncoconstrição induzida pela histamina com VIP intravenoso, embora os efeitos adversos sistémicos fossem proeminentes. Pequenos ensaios abertos ou piloto de VIP inalado na hipertensão arterial pulmonar (Petkov 2003, n=8; estudos subsequentes) relataram reduções agudas da pressão média da artéria pulmonar e melhoria do débito cardíaco sem hipotensão sistémica major. Um estudo aberto de fase II de 2010 (Prasse et al., n=20 doentes com sarcoidose activa) administrou VIP nebulizado durante quatro semanas e relatou reduções estatisticamente significativas da produção de TNF-α por macrófagos do lavado broncoalveolar (LBA), juntamente com aumento do número de células T reguladoras CD4+CD25+FoxP3+ no líquido de LBA; o tratamento foi descrito como seguro e bem tolerado. Estes estudos fisiológicos e piloto forneceram prova de conceito para imunomodulação e vasodilatação pulmonar, mas foram limitados por amostras pequenas, ausência de ocultação, curta duração e ausência de critérios de avaliação clínicos duros.



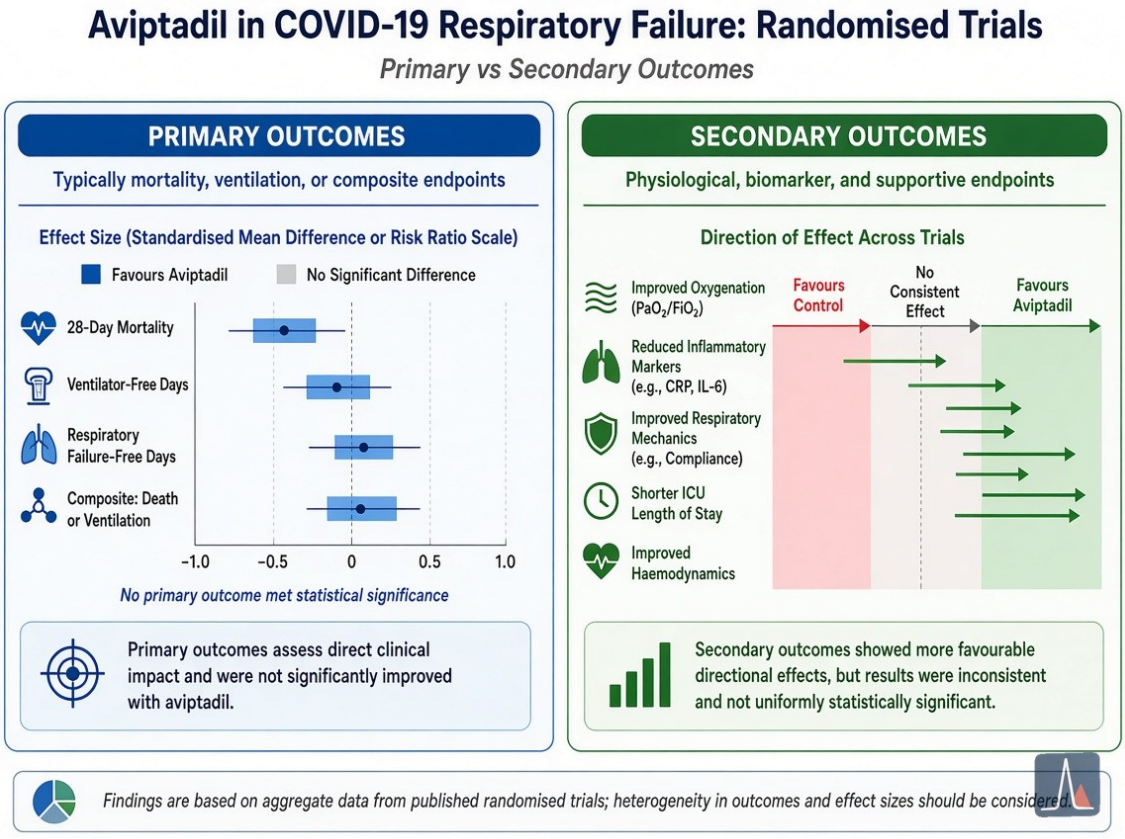
Estudos humanos fisiológicos e terapêuticos iniciais

Ensaios aleatorizados na disfunção eréctil, seguimento da sarcoidose e insuficiência respiratória crítica por COVID-19 (artigos de ensaios clínicos, 1999–2023)

Um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, de VIP intracavernoso associado a fentolamina (Invicorp) em homens com disfunção eréctil demonstrou taxas de resposta de aproximadamente 70–80 % versus 10–12 % para o placebo, com menor incidência de priapismo ou dor peniana do que a prostaglandina E1. A associação recebeu autorização 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.

introdução no mercado em países europeus seleccionados. Estudos de seguimento e análises agrupadas confirmaram durabilidade e tolerabilidade. O sinal da sarcoidose com VIP inalado não foi seguido de confirmação aleatorizada de grande dimensão. Na COVID-19 crítica, realizaram-se dois grandes ensaios aleatorizados controlados por placebo de aviptadil intravenoso. O ensaio conduzido pelo promotor (Youssef et al. 2022, n=196 doentes com insuficiência respiratória) falhou o critério de avaliação primário de estar vivo e livre de insuficiência respiratória ao dia 60 (odds ratio 1,6, IC 95 % 0,86–3,11), mas relatou um benefício de sobrevivência secundário pré-especificado ao dia 60 (OR 2,0, IC 95 % 1,1–3,9). O maior ensaio independente patrocinado pelos NIH, TESICO/ACTIV-3b (Brown et al. 2023, aproximadamente 460 doentes a receber aviptadil ou placebo), foi interrompido pelo conselho de monitorização de dados e segurança por futilidade. Não houve diferença no resultado ordinal primário ao dia 90 (OR 1,11, IC 95 % 0,80–1,55) nem na mortalidade aos 90 dias (38 % vs 36 %). Observaram-se excesso de hipotensão (58 % vs 41 %) e diarreia (40 % vs 11 %) no braço de aviptadil. Uma meta-análise subsequente dos dois ensaios não encontrou benefício de sobrevivência (OR aproximadamente 1,01). Estes ensaios ilustram o hiato entre dados fisiológicos e de biomarcadores iniciais promissores e os resultados em contextos grandes e rigorosamente controlados. A referência a estes ensaios não constitui orientação para a utilização de materiais de investigação.



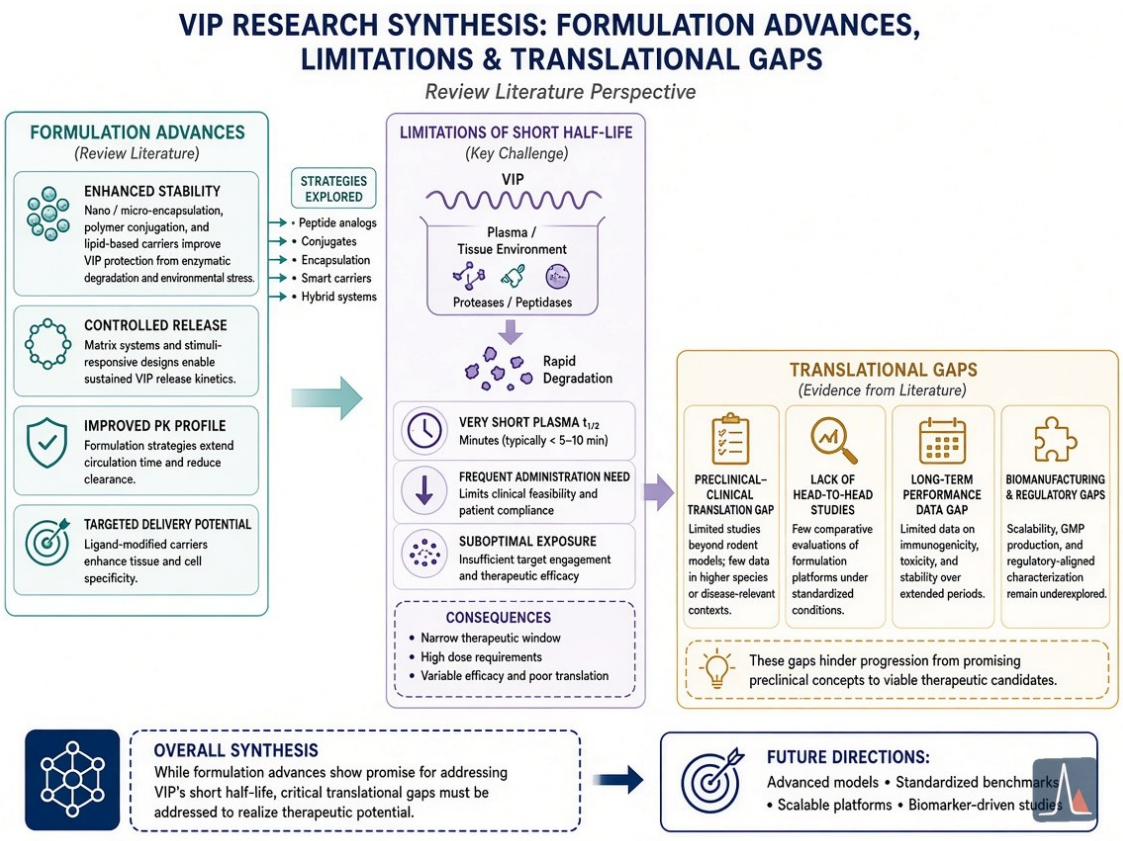
Ensaios aleatorizados na insuficiência respiratória crítica

Sínteses recentes, avanços de formulação, desenvolvimento de análogos e limitações recorrentes (artigos de revisão, 2010–2026)

Várias revisões (2011–2026) sintetizam o papel do VIP na doença cardiopulmonar, nas condições

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.

autoimunes, na sépsis e na fisiologia gastrointestinal. Destacam actividade anti-inflamatória pré-clínica consistente mediada pelo VPAC1 nas células inatas e pelo VPAC2 na imunidade adaptativa, mas sublinham barreiras farmacocinéticas. Foram desenvolvidos análogos estáveis, agonistas selectivos do VPAC2, péptidos com grampos, formulações lipossómicas, nanopartículas e aerossóis inalados para prolongar a meia-vida e melhorar o direccionamento tecidular. Revisões sobre sépsis referem o duplo papel do VIP em atenuar a inflamação excessiva, permitindo potencialmente a persistência de patogénios. Revisões sistemáticas dos dados de COVID-19 concluem que o aviptadil intravenoso não melhorou resultados clinicamente relevantes em doentes em estado crítico. As avaliações regulamentares colocam o VIP autónomo em categorias em avaliação; não tem aprovação ampla. Limitações recorrentes na literatura incluem meia-vida sistémica muito curta, hipotensão e efeitos gastrointestinais limitantes da dose com administração intravenosa, dimensão reduzida ou desenho aberto de muitos estudos iniciais positivos, diferenças entre espécies na farmacologia dos receptores, e ausência de grandes ensaios aleatorizados de longa duração que confirmem benefício modificador da doença em condições inflamatórias ou pulmonares crónicas. A investigação laboratorial futura poderá centrar-se em análogos de nova geração, ferramentas selectivas de subtipo de receptor e sistemas avançados de administração.



Sínteses recentes e limitações recorrentes

Contexto da evidência e limitações recorrentes

O conjunto de evidência publicada sobre o VIP caracteriza-se por apoio mecanístico e pré-clínico robusto a acções imunomoduladoras e citoprotectoras, contrastado com uma translação clínica difícil. Existem dados aleatorizados positivos para a associação VIP/fentolamina na disfunção

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.

eréctil. Observou-se imunorregulação ao nível de biomarcadores num estudo aberto de sarcoidose com administração inalada. Grandes ensaios aleatorizados independentes de aviptadil intravenoso na insuficiência respiratória crítica por COVID-19 foram negativos nos critérios primários de recuperação e de sobrevivência. Estudos fisiológicos de perfusão confirmam a capacidade do VIP de provocar cefaleia semelhante a enxaqueca, apoiando o seu papel na investigação da vasodilatação craniana. No conjunto, a literatura sublinha a necessidade de maior estabilidade, administração dirigida e ensaios de longa duração com poder adequado. Todos os achados referem-se a investigação publicada e não implicam propriedades de materiais de investigação laboratorial. Os materiais neste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial.

Fontes

• Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity: isolation from small intestine. Science. 1970. DOI: 10.1126/science.169.3951.1217.
• Prasse A et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010. PMID: 20442436. DOI: 10.1164/rccm.200909-1451OC.
• Youssef JG et al. The Use of IV Vasoactive Intestinal Peptide (Aviptadil) in Patients With Critical COVID-19 Respiratory Failure: Results of a 60-Day Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2022. PMID: 36044317.
• Brown SM et al. Intravenous aviptadil and remdesivir for treatment of COVID-19-associated hypoxaemic respiratory failure in the USA (TESICO): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2023. PMID: 37348524. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00147-9.
• Reviews: Delgado M et al. (multiple 2000s–2010s on immune functions); Wu D. Prospect of vasoactive intestinal peptide therapy for COPD/PAH and asthma. Respir Res. 2011. PMID: 21477377; Martínez C et al. A Clinical Approach for the Use of VIP Axis in Inflammatory and Autoimmune Diseases. Int J Mol Sci. 2020. PMID: 31861827; Zhong HL et al. The role of vasoactive intestinal peptide in pulmonary diseases. Life Sci. 2023. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122121; historical sepsis review (2026).

Literatura primária adicional disponível via PubMed e Europe PMC (termos de pesquisa: "vasoactive intestinal peptide" OR aviptadil OR VIP AND (receptor OR immunomodulation OR sarcoidosis OR "pulmonary hypertension" OR COVID OR migraine).

Fontes

• Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis, 2010. https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1451OC
• The effects of a long-lasting infusion of vasoactive intestinal peptide (VIP) in episodic migraine patients, 2020-2021. https://clinicaltrials.gov (Danish Headache Center protocols)
• Intravenous aviptadil and remdesivir for treatment of COVID-19-associated hypoxaemic respiratory failure in the USA (TESICO), 2023. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00147-9
• Prospect of vasoactive intestinal peptide therapy for COPD/PAH and asthma: a review, 2011. https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-45
• A Clinical Approach for the Use of VIP Axis in Inflammatory and Autoimmune Diseases, 2020. https://doi.org/10.3390/ijms21010065

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.