Agonista Duplo Survodutida: Evidência Pré-clínica e Clínica

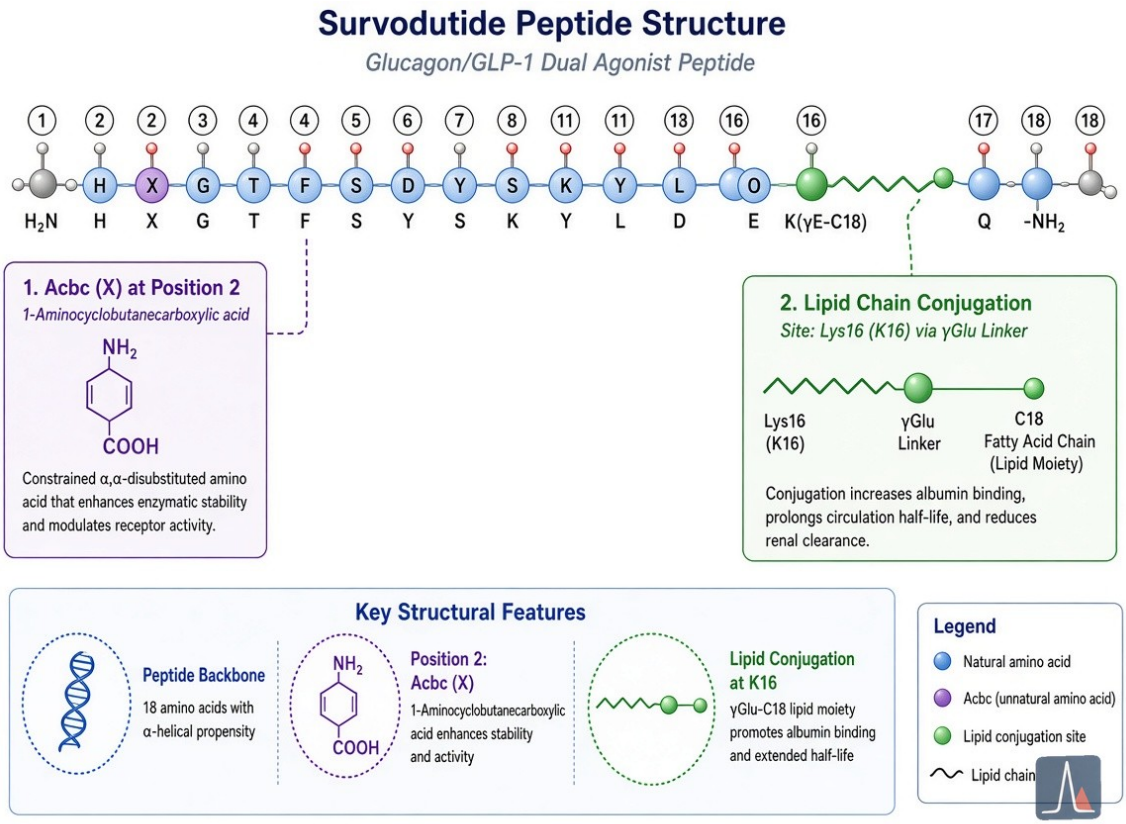
2 de novembro de 2026

A entrada de catálogo aberto da survodutida descreve um péptido sintético acilado de 29 aminoácidos, agonista duplo dos recetores do glucagon e do GLP-1, fornecido como pó liofilizado de elevada pureza para investigação metabólica laborator

Agonista Duplo Survodutida: Evidência Pré-clínica e Clínica

A entrada de catálogo aberto de Survodutide apresenta-o como um péptido sintético acilado fornecido exclusivamente para investigação laboratorial sobre sinalização metabólica, homeostase energética e metabolismo lipídico hepático. Trata-se de um análogo do glucagon com 29 resíduos, com uma substituição por ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (Ac4c) na posição 2 para resistência à DPP-4 e um diácido gordo C18 conjugado, através de um ligante de glicina-serina, a um resíduo de lisina, para promover a ligação à albumina e sustentar a administração semanal em contextos experimentais. A fórmula molecular é $C_{192}H_{289}N_{47}O_{61}$, com uma massa molecular aproximada de 4232 Da. As ofertas de catálogo incluem, tipicamente, certificados de análise específicos do lote que confirmam pureza >99% por HPLC e espectrometria de massa, com recomendações de armazenamento como pó liofilizado e reconstituição com reagentes laboratoriais adequados, como água bacteriostática ou água estéril para injeção, em protocolos experimentais controlados. Todos os materiais destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos. Relatar um ensaio em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

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 molecular da survodutida.

Identidade Química e Contexto de Catálogo

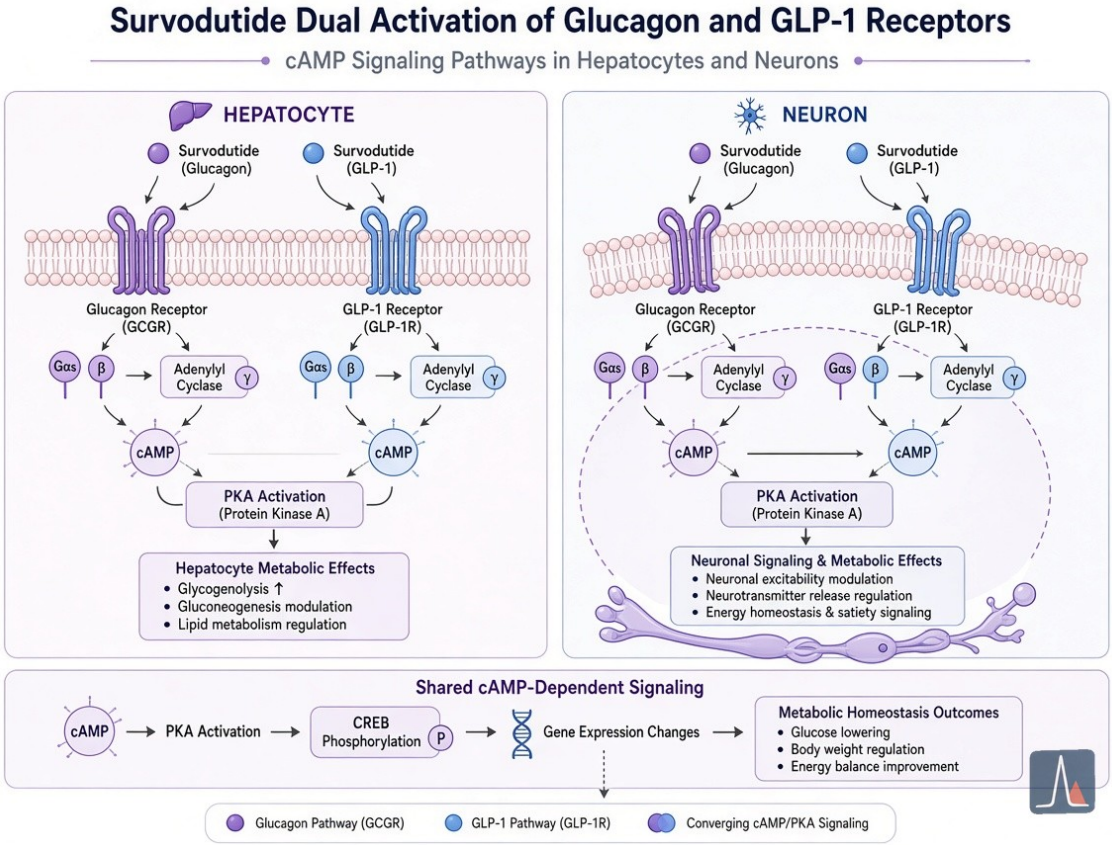
A survodutida corresponde ao percurso de catálogo /compounds/survodutide e é apresentada como uma ferramenta de investigação para investigadores que estudam vias de recetores duplos em cultura celular, explantes de tecido, modelos animais de obesidade e esteato-hepatite, e ensaios metabólicos relacionados. As descrições do fornecedor enfatizam a sua sequência definida, elevada pureza química e adequação a ensaios de ativação de recetores in vitro, estudos de biomarcadores e modelos de eficácia pré-clínica. A forma física é um pó liofilizado branco a esbranquiçado, fornecido em frascos, com solubilidade em tampões aquosos a pH neutro. A caracterização analítica inclui, de forma rotineira, HPLC de fase reversa para a pureza, espectrometria de massa para confirmação da massa molecular e determinação do teor peptídico. A entrada sublinha a adesão estrita à rotulagem de utilização exclusiva em investigação, sem aplicação terapêutica implícita nem administração em humanos.

Descoberta Fundamental, Farmacologia dos Recetores e Estudos Mecanísticos In Vitro (artigos in_vitro e de método, 2022–2026)

Artigos de descoberta e de perfil farmacológico descrevem o desenho racional da survodutida a partir de estruturas baseadas no glucagon para obter potência equilibrada tanto no recetor do glucagon (GCGR) como no recetor do GLP-1 (GLP-1R). Ensaios de acumulação de cAMP in vitro em células CHO-K1 que expressam de forma estável recetores humanos demonstraram valores de EC50 subnanomolares para ambos os alvos, confirmando o agonismo duplo. Sistemas celulares adicionais que utilizam hepatócitos primários confirmaram efeitos mediados pelo

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.

GCGR na expressão génica (por exemplo, regulação positiva do ARNm de NNMT) e na secreção de FGF21 como biomarcadores de envolvimento do alvo. Estudos em ilhéus mostraram potenciação da secreção de insulina estimulada pela glucose, consistente com a atividade do GLP-1R. Abordagens de biologia estrutural, incluindo crio-microscopia eletrónica, elucidaram os modos de ligação em cada recetor, salientando de que forma a substituição por Ac4c e a porção lipídica contribuem para a estabilidade e a farmacocinética sem comprometer a potência. Estes estudos mecanísticos estabeleceram a base molecular para efeitos combinados nos circuitos do apetite (principalmente dependentes do GLP-1R, através do acesso a órgãos circunventriculares e da ativação de núcleos da saciedade) e no dispêndio energético hepático/oxidação lipídica (dependentes do GCGR). A seleção de candidatos orientada por biomarcadores assegurou que a molécula envolvia ambas as vias in vivo, mantendo um perfil adequado a desenvolvimento adicional em modelos metabólicos. Perfis nulos ou menos favoráveis no rastreio inicial de análogos ajudaram a refinar a construção final.



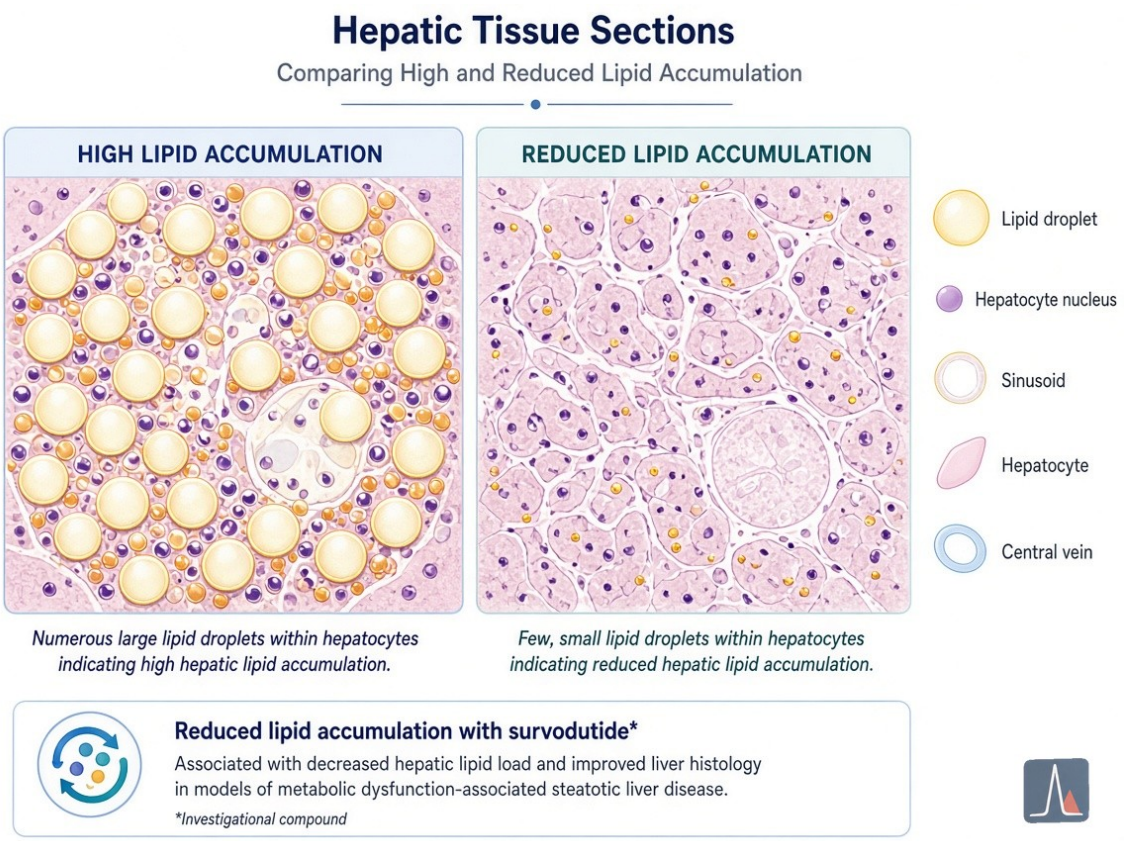
Farmacologia dos recetores da survodutida.

Modelos Animais Pré-clínicos de Regulação Metabólica, Dispêndio Energético e Efeitos Hepáticos (artigos em animais, 2022–2026)

Relatos pré-clínicos em roedores com obesidade induzida pela dieta e noutros modelos demonstraram que a survodutida reduz a ingestão alimentar através de mecanismos centrais, aumenta o dispêndio energético, diminui o peso corporal, melhora a tolerância à glucose e reduz o teor de triglicéridos hepáticos, a esteatose e os marcadores de inflamação. Experiências em modelos com inativação de recetores ajudaram a dissecar as contribuições relativas de cada recetor para o fenótipo observado. Leituras específicas do fígado mostraram diminuição da

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.

lipogénese de novo, aumento da β-oxidação de ácidos gordos, redução dos lípidos plasmáticos e reduções da ALT/AST. Estudos em modelos de esteato-hepatite associada a disfunção metabólica recapitularam melhorias histológicas na esteatose e na balonização. Estes achados foram consistentes ao longo de intervalos de dose e apoiaram o avanço para a investigação clínica. As limitações do trabalho pré-clínico incluem diferenças entre espécies na farmacologia dos recetores e a natureza artificial dos modelos de dieta rica em gordura relativamente à heterogeneidade da doença humana. Não foram relatados sinais desfavoráveis de toxicidade hepática nos modelos testados.



Representação esquemática da redução de lípidos hepáticos.

Ensaios Aleatorizados de Fase 2 na Obesidade e na MASH (artigos clínicos, 2024)

Um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e de determinação da dose, com 46 semanas, em adultos com excesso de peso ou obesidade sem diabetes, mostrou reduções médias do peso corporal dependentes da dose com survodutida em comparação com placebo, com a maioria dos participantes a atingir 5%e limiares mais elevados de perda de peso. Os acontecimentos adversos gastrointestinais foram os mais frequentes e ficaram, em grande parte, confinados ao período de escalonamento da dose. Um ensaio aleatorizado de fase 2 separado, com 48 semanas, em participantes com MASH confirmada por biópsia e fibrose hepática nos estádios F1–F3, demonstrou que a survodutida produziu uma melhoria estatisticamente significativa da MASH sem agravamento da fibrose em 43–62% dos participantes tratados, em comparação com 14% sob placebo (modelo de resposta à dose quadrática de melhor ajuste, P<0,001). Mais de metade dos participantes atingiu uma redução

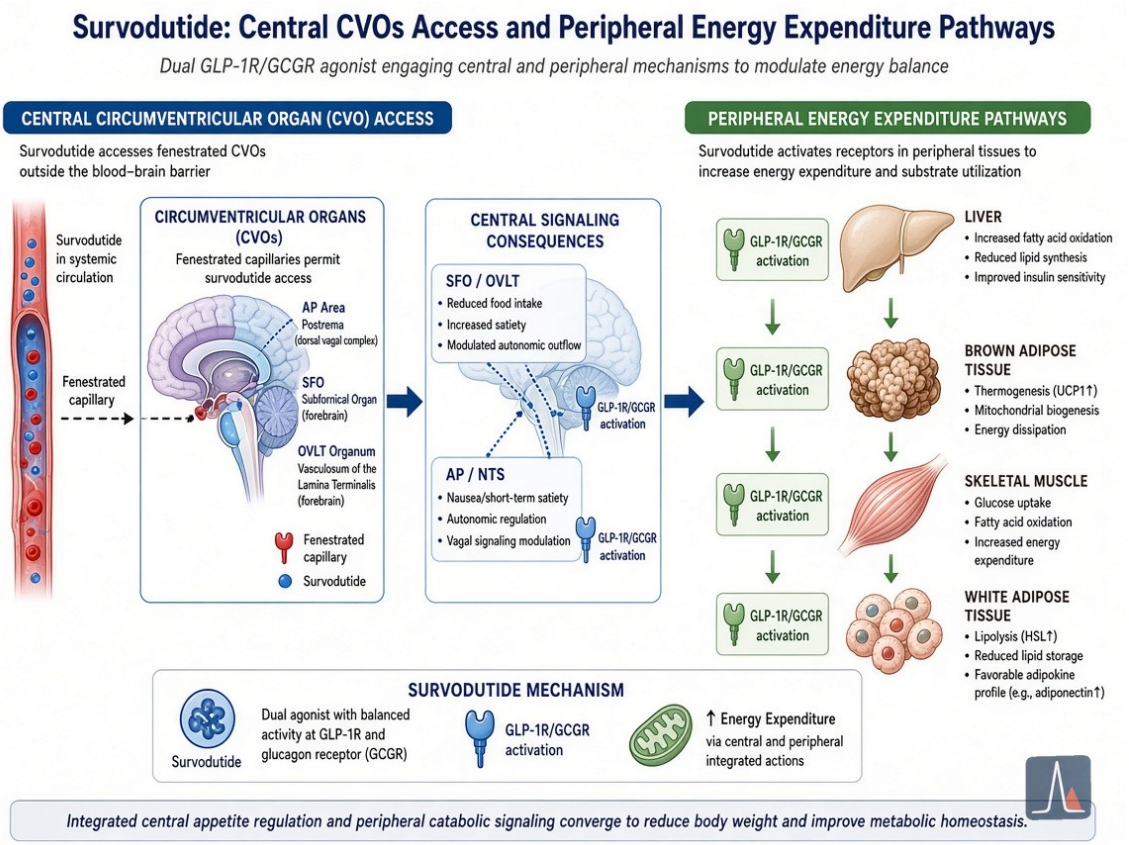
Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

relativa ≥ 30% do teor de gordura hepática por fração de gordura por densidade de protões em RM, com aproximadamente um terço a mostrar uma melhoria de pelo menos um estádio na fibrose. A rigidez hepática, as enzimas e outros marcadores não invasivos também melhoraram. Uma análise de mediação post hoc deste ensaio estimou que 36–72% do efeito sobre os parâmetros histológicos e hepáticos era independente da perda de peso, consistente com contribuições diretas do GCGR para o metabolismo lipídico hepático. Os acontecimentos adversos foram sobretudo gastrointestinais e semelhantes, no padrão, aos do ensaio na obesidade.

Ensaios Aleatorizados de Fase 3 na Obesidade, na Diabetes Tipo 2 e na MASLD (artigos clínicos, 2026)

O programa SYNCHRONIZE gerou dados de fase 3 publicados em 2026. Em adultos com obesidade sem diabetes tipo 2 (SYNCHRONIZE-1, 76 semanas), a survodutida produziu uma perda média de peso de aproximadamente 12–13% (estimando do regime de tratamento) ou superior segundo o estimando de eficácia, em comparação com ~5% com placebo, com >70% dos participantes a atingir ≥ 5% de perda de peso (P<0,001). Subestudos de RM demonstraram reduções preferenciais do tecido adiposo visceral (até ~34%) e da gordura hepática (até ~63%), com a massa magra a constituir uma pequena proporção da perda total de tecido. Em participantes com obesidade e diabetes tipo 2 (SYNCHRONIZE-2), foram atingidos os parâmetros coprimários de perda de peso e de respondedores com ≥ 5%, com reduções médias de peso de ~8–10% (regime de tratamento) ou até 13% (estimando de eficácia), juntamente com reduções da HbA1c de ~0,8–1,2 pontos percentuais a partir de um valor basal de 7,4%. No ensaio dedicado SYNCHRONIZE-MASLD (48 semanas), em adultos com obesidade e MASLD em risco, a dose de 6,0 mg atingiu os parâmetros coprimários de redução ≥ 30% da gordura hepática (84% vs. 24% sob placebo) e de variação percentual do peso corporal (~12% vs. ~1%), com normalização da gordura hepática em ~61% dos participantes tratados. Observaram-se melhorias nas enzimas hepáticas, na rigidez, no perímetro da cintura e em marcadores cardiometabólicos. Um estudo em participantes com cirrose confirmou semelhança farmacocinética entre classes de Child-Pugh e tolerabilidade geral, com reduções do volume hepático, do teor de gordura e de marcadores metabólicos após 28 semanas de tratamento. Estes ensaios utilizaram de forma consistente o aconselhamento sobre o estilo de vida como terapêutica de base.

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.



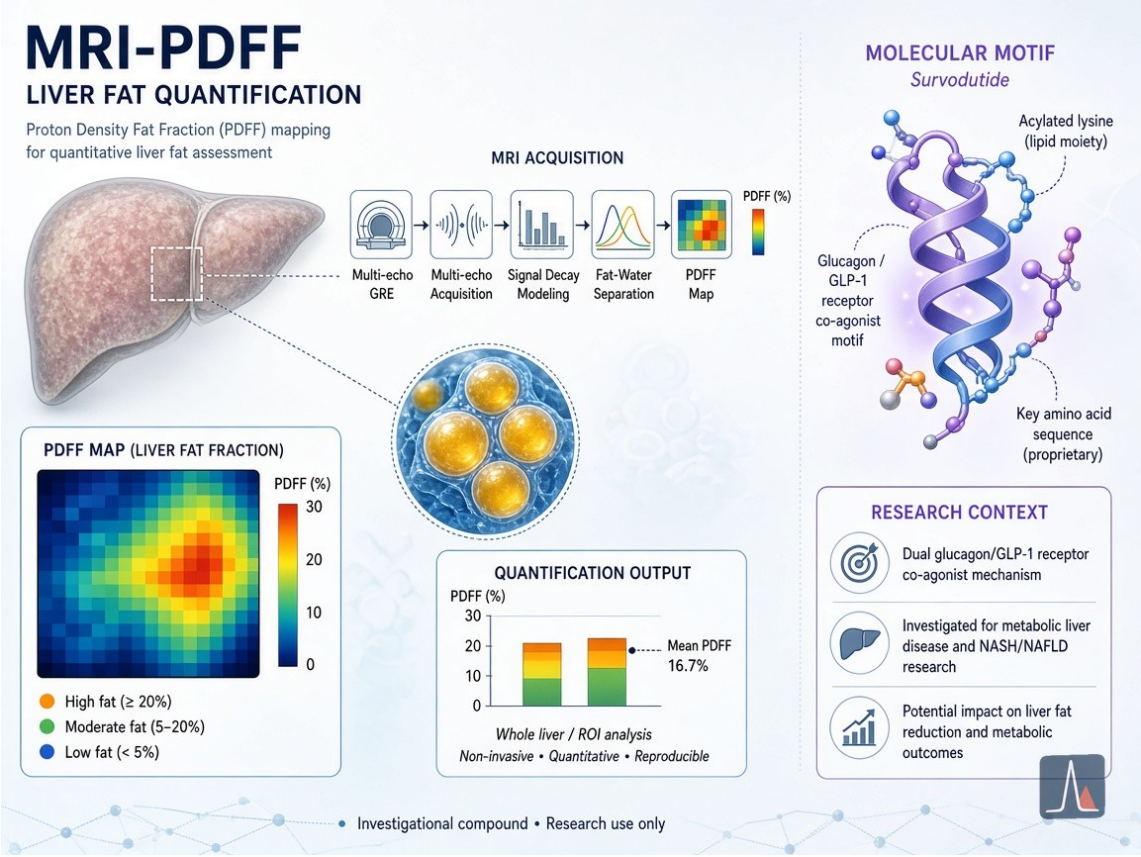
Mecanismos de regulação metabólica.

Perfil de Segurança, Tolerabilidade e Contexto da Evidência (artigos de segurança, agregados e de revisão, 2024–2026)

Ao longo dos ensaios de fase 2 e 3, os acontecimentos adversos foram predominantemente gastrointestinais (náuseas 40–66%, diarreia ~49%, vómitos ~41% nos braços ativos, vs. taxas mais baixas sob placebo). Os acontecimentos foram, em geral, ligeiros a moderados, atingiram o pico durante o escalonamento da dose e diminuíram ao longo do tempo. A descontinuação devido a acontecimentos adversos foi mais elevada com survodutida (aproximadamente 10–20%) do que com placebo, mas as taxas de acontecimentos adversos graves foram comparáveis. Não surgiram novos sinais de segurança para pancreatite, doença da vesícula biliar ou lesão hepática aguda. Melhorias da tensão arterial e alterações favoráveis da composição corporal (perda preferencial de gordura visceral e hepática) foram observadas em análises post hoc. As análises de mediação apoiaram efeitos tanto dependentes como independentes da perda de peso sobre a histologia hepática e os testes não invasivos. Revisões sistemáticas e dados agregados de segurança até 2026 afirmam a consistência da eficácia sobre substitutos de peso, glicémicos e hepáticos, salientando a importância da titulação gradual para a tolerabilidade. Limitações recorrentes incluem durações de ensaio relativamente curtas para doenças crónicas, populações selecionadas que podem não representar plenamente a heterogeneidade do mundo real, potencial quebra da ocultação devido a efeitos gastrointestinais e a necessidade de dados a mais longo prazo sobre resultados clínicos robustos (acontecimentos cardiovasculares, descompensação da cirrose, mortalidade). Ensaios de fase 3 com parâmetros histológicos (programa LIVERAGE) e estudos de resultados

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.

cardiovasculares (SYNCHRONIZE-CVOT) estão em curso ou concluídos para colmatar estas lacunas. No final de 2026, a survodutida permanece em investigação.



Representação imagiológica da redução da gordura hepática.

As sínteses de evidência sublinham que, embora os parâmetros substitutos (peso, gordura hepática por RM-PDFF, resolução da MASH por biópsia) mostrem efeitos robustos, a transposição para benefício clínico a longo prazo exige seguimento continuado. A entrada de catálogo serve, por isso, como uma ferramenta bem caracterizada para investigadores que exploram a farmacologia de recetores duplos em contextos laboratoriais controlados, com o conjunto crescente de dados clínicos a fornecer contexto para o desenho experimental e a interpretação de achados mecanísticos. Trabalho futuro poderá elucidar melhor as contribuições hepáticas diretas versus as indiretas mediadas pelo peso, utilizando abordagens específicas de tecido.

Fontes

• Sanyal AJ et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa2401755. PMID: 38847460. (clínico)
• le Roux CW et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(3):162-173. doi:10.1016/S2213-8587(23)00356-X. PMID: 38330987. (clínico)
• le Roux CW et al. Survodutide Once Weekly for the Treatment of Adults with Obesity. N Engl J Med. 2026;395(8):776-787. doi:10.1056/NEJMoa2600751. PMID: 42253238. (clínico)
• Kaplan LM et al. Survodutide in adults with obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: SYNCHRONIZE-MASLD, a randomized, double-blind, placebo-controlled

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.

phase 3 trial. Nat Med. 2026;32(8):2948-2958. doi:10.1038/s41591-026-04479-3. (clínico)
• Zimmermann T et al. BI 456906: discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. Mol Metab. 2022;66:101633. (in_vitro/animal)
• Artigos adicionais de fase 3 sobre características basais, mediação, farmacocinética/tolerabilidade na cirrose, função das células beta e tensão arterial post hoc (Diabetes Obes Metab, J Hepatol, 2024–2026).

Todos os trabalhos citados são literatura primária de revistas indexadas no PubMed/Europe PMC. Não são fornecidas doses, instruções de administração nem alegações terapêuticas. Os materiais destinam-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.