



**PEPTÍDEOS TERAPÊUTICOS DE NOVA GERAÇÃO: BASES BIOQUÍMICAS,  
MECANISMOS MOLECULARES DE AÇÃO E PERSPECTIVAS  
FARMACOLÓGICAS DOS FÁRMACOS APROVADOS E EMERGENTES**

**NEXT-GENERATION THERAPEUTIC PEPTIDES: BIOCHEMICAL BASIS,  
MOLECULAR MECHANISMS OF ACTION, AND PHARMACOLOGICAL  
PERSPECTIVES OF APPROVED AND EMERGING DRUGS**

Jeferson de Oliveira Salvi<sup>1</sup>; Euler Rodrigo Faria Lana<sup>2</sup>

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Os peptídeos terapêuticos representam uma classe farmacológica em expansão, situada entre pequenas moléculas sintéticas e medicamentos biológicos complexos. Sua elevada especificidade molecular, versatilidade estrutural e possibilidade de engenharia racional ampliaram aplicações em doenças metabólicas, endocrinologia, oncologia, imunologia, doenças infecciosas e outras áreas clínicas. Contudo, limitações como instabilidade proteolítica, curta meia-vida, baixa biodisponibilidade oral e desafios de formulação ainda restringem sua aplicação. **OBJETIVO:** Analisar as bases bioquímicas, os mecanismos moleculares de ação e as perspectivas farmacológicas dos peptídeos terapêuticos de nova geração, incluindo fármacos aprovados e moléculas emergentes. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão qualitativa com busca sistematizada da literatura nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus e Web of Science, abrangendo publicações entre janeiro de 2015 e maio de 2026, além de documentos regulatórios da FDA, EMA e registros do ClinicalTrials.gov. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** As evidências indicam que estratégias como ciclagem, lipidação, PEGuilação, incorporação de D-aminoácidos, uso de aminoácidos não canônicos e sistemas avançados de entrega aumentam estabilidade, seletividade, biodisponibilidade e meia-vida. Agonistas de GLP-1, agonistas incretínicos multirreceptores, peptídeos antimicrobianos, conjugados peptídeo-fármaco e radiofármacos peptídicos exemplificam a relevância clínica dessa classe. A inteligência artificial também emerge como ferramenta para desenho, triagem e otimização de novos peptídeos. **CONCLUSÃO:** Os peptídeos terapêuticos de nova geração constituem plataformas farmacológicas programáveis, cuja consolidação clínica depende da integração entre bioquímica estrutural, engenharia molecular, tecnologia farmacêutica, validação clínica, regulação sanitária e estudos translacionais.

<sup>1</sup>Doutor em Biologia Celular e Molecular. Farmacêutico. Docente dos Cursos de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná (FAMEJIPA) e do Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná (ESTÁCIO/UNIJIPA). E-mail: [jeferson.olivsalvi@professores.ibmec.edu.br](mailto:jeferson.olivsalvi@professores.ibmec.edu.br).

<sup>2</sup>Especialista em Farmacologia Clínica. Farmacêutico. E-mail: [rdglana@gmail.com](mailto:rdglana@gmail.com).



**PALAVRAS-CHAVE:** Peptídeos terapêuticos; Farmacologia molecular; Bioquímica; Desenvolvimento de fármacos; Inteligência artificial.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Therapeutic peptides represent an expanding pharmacological class positioned between small synthetic molecules and complex biological drugs. Their high molecular specificity, structural versatility, and potential for rational engineering have broadened their applications in metabolic diseases, endocrinology, oncology, immunology, infectious diseases, and other clinical fields. However, proteolytic instability, short half-life, poor oral bioavailability, and formulation challenges still limit their use. **OBJECTIVE:** To analyze the biochemical basis, molecular mechanisms of action, and pharmacological perspectives of next-generation therapeutic peptides, including approved drugs and emerging molecules. **METHODS:** A qualitative review with a systematized literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science, covering publications from January 2015 to May 2026, in addition to regulatory documents from the FDA, EMA, and ClinicalTrials.gov records. **RESULTS AND DISCUSSION:** Evidence indicates that strategies such as cyclization, lipidation, PEGylation, incorporation of D-amino acids, use of non-canonical amino acids, and advanced delivery systems improve stability, selectivity, bioavailability, and half-life. GLP-1 receptor agonists, multi-receptor incretin agonists, antimicrobial peptides, peptide-drug conjugates, and radiolabeled peptides illustrate the clinical relevance of this class. Artificial intelligence is also emerging as a tool for peptide design, screening, and optimization. **CONCLUSION:** Next-generation therapeutic peptides constitute programmable pharmacological platforms whose clinical consolidation depends on the integration of structural biochemistry, molecular engineering, pharmaceutical technology, clinical validation, regulatory assessment, and translational studies.

**KEYWORDS:** Therapeutic peptides; Molecular pharmacology; Biochemistry; Mechanisms of action; Drug development; Artificial intelligence.



## 1. INTRODUÇÃO

Os peptídeos terapêuticos constituem uma classe farmacológica em expansão, posicionada entre as pequenas moléculas sintéticas e os medicamentos biológicos de maior complexidade estrutural. Formados por cadeias de aminoácidos, esses compostos apresentam elevada especificidade molecular, capacidade de interação seletiva com receptores, enzimas, canais iônicos, membranas celulares e vias intracelulares de sinalização. Tais características conferem aos peptídeos importante potencial terapêutico em diferentes áreas da medicina, incluindo endocrinologia, doenças metabólicas, oncologia, imunologia, doenças infecciosas e condições inflamatórias. Nas últimas décadas, os avanços em síntese peptídica, biotecnologia, bioengenharia molecular e sistemas de entrega ampliaram significativamente o número de fármacos peptídicos aprovados e de moléculas emergentes em desenvolvimento clínico (FOSGERAU; HOFFMANN, 2015; WANG et al., 2022; FETSE et al., 2023).

Apesar de seu elevado potencial farmacodinâmico, os peptídeos apresentam limitações bioquímicas e farmacocinéticas relevantes. A instabilidade frente à degradação por proteases, a baixa biodisponibilidade oral, a curta meia-vida plasmática, a rápida depuração renal e a dificuldade de atravessar determinadas barreiras biológicas historicamente restringiram sua aplicação clínica. Essas limitações decorrem, em grande parte, da própria natureza peptídica dessas moléculas, marcada por ligações suscetíveis à clivagem enzimática, polaridade elevada e limitada permeabilidade por membranas. Por esse motivo, muitos peptídeos terapêuticos ainda requerem administração parenteral ou formulações específicas para garantir estabilidade, absorção e exposição sistêmica adequada (FOSGERAU; HOFFMANN, 2015; ROSSINO et al., 2023).

Nas últimas décadas, estratégias de modificação molecular têm permitido superar parte dessas barreiras e transformar os peptídeos em plataformas farmacológicas versáteis. Entre essas estratégias destacam-se a ciclagem estrutural, a incorporação de aminoácidos não naturais, a utilização de D-aminoácidos, a acilação, a PEGuilação, a conjugação à albumina, a proteção das extremidades N- e C-terminal e o desenvolvimento de sistemas avançados de entrega. Tais abordagens contribuem para aumentar a resistência à degradação proteolítica, prolongar a meia-



vida plasmática, melhorar a seletividade, favorecer a biodisponibilidade e ampliar a aplicabilidade clínica dos peptídeos. Além disso, a engenharia molecular possibilitou o desenvolvimento de peptidomiméticos, peptídeos conjugados a fármacos, radiofármacos peptídicos, peptídeos penetrantes celulares e agonistas multi-receptores (WANG et al., 2022; FETSE et al., 2023; LI et al., 2025).

No cenário terapêutico atual, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas multi-incretínicos representam exemplos marcantes do impacto clínico dos peptídeos de nova geração. Fármacos como liraglutida, semaglutida e tirzepatida demonstram como modificações estruturais podem prolongar a duração da ação, aumentar a estabilidade molecular e produzir efeitos relevantes no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Além das incretinas, outras classes de peptídeos, como análogos da somatostatina, agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, análogos da vasopressina, paratormônio, calcitonina, peptídeos antimicrobianos e radiofármacos peptídicos, evidenciam a diversidade de mecanismos moleculares explorados na terapêutica contemporânea (SHARMA et al., 2023; ROSSINO et al., 2023).

Paralelamente, tecnologias como phage display, mRNA display, bibliotecas codificadas por DNA, triagem de alto rendimento, modelagem computacional e inteligência artificial têm impulsionado a descoberta de novos peptídeos com maior afinidade, estabilidade e seletividade. Esse avanço reforça a transição dos peptídeos de simples análogos hormonais para plataformas farmacológicas programáveis, capazes de modular alvos complexos e ampliar possibilidades terapêuticas em áreas ainda desafiadoras (SHARMA et al., 2023; ZHENG et al., 2025).

Diante desse contexto, esta revisão tem como objetivo analisar as bases bioquímicas, os mecanismos moleculares de ação e as perspectivas farmacológicas dos peptídeos terapêuticos de nova geração, contemplando fármacos aprovados e moléculas emergentes em desenvolvimento. Busca-se discutir como as estratégias de engenharia molecular e otimização farmacocinética têm contribuído para ampliar estabilidade, seletividade, biodisponibilidade, meia-vida e aplicabilidade clínica dessa classe, bem como seus desafios translacionais, regulatórios e terapêuticos.



Este estudo contribui ao integrar, em uma única revisão, fundamentos bioquímicos, mecanismos moleculares de ação, estratégias de engenharia molecular, formulações farmacêuticas, fármacos aprovados, moléculas emergentes, inteligência artificial, desafios regulatórios e perspectivas translacionais dos peptídeos terapêuticos de nova geração. Ao reunir dimensões estruturais, farmacológicas, tecnológicas e clínicas, o manuscrito busca oferecer uma visão abrangente sobre o papel dos peptídeos como plataformas terapêuticas programáveis.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão qualitativa com busca sistematizada da literatura, desenvolvida com o objetivo de analisar as bases bioquímicas, os mecanismos moleculares de ação e as perspectivas farmacológicas dos peptídeos terapêuticos de nova geração. A condução e a apresentação da revisão foram inspiradas nas recomendações do PRISMA 2020, especialmente quanto à organização das etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, sem, entretanto, caracterizar-se como revisão sistemática com metanálise ou avaliação quantitativa dos desfechos (PAGE et al., 2021).

A busca bibliográfica foi realizada nas bases *PubMed/MEDLINE*, *ScienceDirect*, *Scopus* e *Web of Science*, abrangendo publicações entre janeiro de 2015 e maio de 2026. Também foram consultados documentos regulatórios e institucionais da U.S. *Food and Drug Administration (FDA)*, da *European Medicines Agency (EMA)* e registros disponíveis no *ClinicalTrials.gov*, quando relacionados a fármacos peptídicos aprovados ou em desenvolvimento clínico. A estratégia de busca combinou descritores controlados, quando disponíveis, e termos livres relacionados a peptídeos terapêuticos, mecanismos moleculares, farmacocinética, farmacodinâmica, sistemas de entrega, desenvolvimento de fármacos, ensaios clínicos, formulações e inteligência artificial.

Foram utilizados descritores e termos livres em inglês, combinados por operadores booleanos, incluindo: “therapeutic peptides”, “peptide therapeutics”, “peptide-based drugs”, “peptidomimetics”, “molecular mechanisms”, “mechanism of action”, “pharmacodynamics”, “pharmacokinetics”, “drug delivery”, “biochemical properties”, “structural modification”, “approved drugs”, “emerging drugs”, “clinical



trials”, “oral peptide delivery”, “peptide-drug conjugates”, “antimicrobial peptides”, “radiolabeled peptides” e “artificial intelligence”. As combinações foram adaptadas conforme as particularidades de cada base, mantendo equivalência conceitual entre os termos.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas de alta relevância, revisões de escopo, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, estudos farmacocinéticos, estudos farmacodinâmicos, estudos de formulação, estudos de desenvolvimento molecular e documentos regulatórios que abordassem peptídeos terapêuticos aprovados, emergentes ou em desenvolvimento clínico. Foram priorizadas publicações que discutissem mecanismos moleculares de ação, propriedades bioquímicas, modificações estruturais, estabilidade, biodisponibilidade, vias de administração, sistemas de entrega, segurança, aplicações clínicas e perspectivas translacionais.

Foram excluídos estudos que abordavam peptídeos exclusivamente como marcadores diagnósticos, publicações com enfoque predominantemente nutricional, cosmético ou etnofarmacológico sem relação direta com fármacos peptídicos, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso sem texto completo disponível, estudos duplicados e artigos sem aderência aos objetivos da revisão.

A seleção dos estudos ocorreu inicialmente pela leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura integral dos textos potencialmente elegíveis. Os dados extraídos foram organizados segundo os seguintes eixos temáticos: bases bioquímicas e engenharia molecular; estratégias de otimização estrutural; estabilidade e formulação; farmacocinética e sistemas de entrega; mecanismos moleculares de ação; peptídeos aprovados e emergentes; aplicações metabólicas, oncológicas, antimicrobianas e imunomoduladoras; inteligência artificial no desenvolvimento de peptídeos; segurança, limitações clínicas e aspectos regulatórios.

A seleção dos estudos foi realizada em etapas sucessivas. Inicialmente, foram avaliados títulos e resumos para identificação de publicações potencialmente aderentes ao objetivo da revisão. Em seguida, os textos completos considerados elegíveis foram analisados quanto à pertinência temática, atualidade, qualidade conceitual, relevância farmacológica e contribuição para os eixos de discussão



propostos. Por se tratar de revisão qualitativa com busca sistematizada, não foi realizada análise estatística dos resultados, avaliação quantitativa de risco de viés ou metanálise.

A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa, qualitativa e descritivo-analítica, considerando a heterogeneidade dos estudos quanto aos desenhos metodológicos, classes terapêuticas, modelos experimentais, estágios de desenvolvimento das moléculas e desfechos avaliados. Os achados foram organizados por eixos temáticos, priorizando a integração entre fundamentos bioquímicos, mecanismos moleculares, estratégias de engenharia farmacêutica, aplicações clínicas, desenvolvimento translacional e aspectos regulatórios.

Por se tratar de revisão baseada exclusivamente em dados secundários, provenientes de literatura científica e documentos públicos, o estudo dispensou apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

### **Declaração de uso de inteligência artificial generativa**

Durante a elaboração do manuscrito, foi utilizada ferramenta de inteligência artificial generativa ChatGPT (OpenAI, modelo GPT-5.5) como apoio à organização textual, refinamento linguístico, estruturação das seções, formulação preliminar de estratégias de busca e verificação de coerência interna do texto. A ferramenta não foi utilizada como fonte científica primária, não substituiu a análise crítica dos autores e não participou da decisão final sobre inclusão, exclusão ou interpretação dos estudos.

Em conformidade com a Política de Integridade na Atividade Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, instituída pela Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026, os autores declaram o uso auxiliar de inteligência artificial generativa e assumem responsabilidade integral pelo conteúdo final do manuscrito, pela seleção das referências, pela interpretação dos achados, pela originalidade textual e pela correção de eventuais imprecisões, vieses ou inadequações decorrentes do uso da ferramenta.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### ***3.1. Bases bioquímicas e engenharia molecular dos peptídeos terapêuticos***



Os peptídeos terapêuticos ocupam um espaço molecular intermediário entre pequenas moléculas orgânicas e biológicos complexos, como proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais. Essa posição confere a eles características farmacológicas singulares, incluindo elevada seletividade por alvos moleculares, capacidade de modular interações proteína-proteína, menor tamanho estrutural em comparação aos anticorpos e possibilidade de modificação química racional. Tais propriedades explicam o crescimento dessa classe em diferentes áreas terapêuticas, incluindo doenças metabólicas, oncologia, doenças infecciosas, distúrbios endócrinos, inflamação e condições cardiovasculares (WANG et al., 2022; FETSE et al., 2023; ROSSON et al., 2025).

Do ponto de vista bioquímico, a atividade farmacológica dos peptídeos depende diretamente da sequência de aminoácidos, da conformação tridimensional, da carga elétrica, da hidrofobicidade, da estabilidade conformacional e da resistência à degradação proteolítica. Pequenas alterações na sequência primária podem modificar profundamente a afinidade pelo alvo, a seletividade farmacodinâmica, a meia-vida plasmática, a biodisponibilidade e o perfil de segurança. Essa sensibilidade estrutural torna os peptídeos altamente programáveis, mas também impõe desafios relevantes para sua transformação em medicamentos viáveis (FETSE et al., 2023; JÜLKE; BECK-SICKINGER, 2025).

Entre as limitações clássicas dos peptídeos estão a rápida degradação por proteases, a curta meia-vida circulante, a baixa biodisponibilidade oral, a depuração renal acelerada e a dificuldade de atravessar barreiras biológicas. Essas características resultam, em grande parte, da própria natureza peptídica dessas moléculas, marcadas por ligações suscetíveis à clivagem enzimática, elevada polaridade e limitada permeabilidade por membranas. Por esse motivo, o desenvolvimento de peptídeos terapêuticos de nova geração depende da integração entre química medicinal, bioquímica estrutural, farmacocinética, tecnologia farmacêutica e sistemas de entrega (WANG et al., 2022; XIAO et al., 2025).

A engenharia molecular tem sido essencial para superar essas limitações. Estratégias como substituição de aminoácidos, incorporação de D-aminoácidos, uso de aminoácidos não canônicos, ciclagem, N-metilação, peptoidização, PEGuilação,



glicosilação, lipidação, proteção das extremidades N- e C-terminal e conjugação a grupos estabilizantes têm sido empregadas para aumentar estabilidade, modular solubilidade, prolongar meia-vida e melhorar a exposição sistêmica. Essas modificações podem reduzir o reconhecimento por proteases, restringir conformações desfavoráveis, favorecer ligação a proteínas plasmáticas e otimizar a interação com o alvo terapêutico (FETSE et al., 2023; MU; VONG; CARMALI, 2026).

A ciclagem representa uma das estratégias mais relevantes na otimização de peptídeos terapêuticos. Peptídeos cíclicos apresentam menor flexibilidade conformacional, maior resistência à degradação proteolítica e melhor preservação da conformação bioativa quando comparados a muitos peptídeos lineares. Além disso, a conformação cíclica pode favorecer a interação com superfícies proteicas complexas e ampliar a capacidade de modular interações proteína-proteína, tradicionalmente consideradas difíceis para pequenas moléculas. O avanço de tecnologias de síntese, triagem de bibliotecas e geração de ligantes de novo tem impulsionado o desenvolvimento de peptídeos cíclicos naturais e sintéticos como plataformas terapêuticas promissoras (JI; NIELSEN; HEINIS, 2024).

A lipidação artificial também se destaca como estratégia bioquímica de grande impacto clínico. A adição deliberada de grupos lipídicos a peptídeos ou proteínas pode favorecer ligação reversível à albumina, reduzir depuração renal, proteger contra degradação proteolítica e prolongar a meia-vida plasmática. Essa abordagem mimetiza princípios de modificações pós-traducionais naturais e tem sido particularmente relevante para o desenvolvimento de terapias metabólicas de longa ação, incluindo análogos hormonais e incretínicos. A modulação da interação com albumina e membranas biológicas exemplifica como pequenas alterações estruturais podem transformar moléculas de curta duração em fármacos de ação prolongada (MU; VONG; CARMALI, 2026; ØSTERGAARD, 2026).

Outro aspecto crítico da bioquímica dos peptídeos é a tendência à agregação. A formação de agregados ou estruturas fibrilares pode comprometer estabilidade, formulação, segurança e eficácia terapêutica. O polipeptídeo amiloide das ilhotas pancreáticas, ou islet amyloid polypeptide (IAPP), ilustra esse desafio, pois apresenta potencial terapêutico em distúrbios metabólicos, mas também propensão à formação



de fibrilas amiloides associadas à perda de células  $\beta$  pancreáticas no diabetes mellitus tipo 2. A compreensão das transições conformacionais que levam à formação de estruturas ricas em folhas  $\beta$  tem orientado o desenho de derivados não agregantes e estratégias químicas antiamiloidogênicas (BOUSCH et al., 2026).

Além de constituírem moléculas suscetíveis à agregação, os peptídeos também podem ser desenhados para interferir em processos amiloidogênicos patológicos. Estudos baseados em dinâmica molecular demonstraram que pequenos peptídeos podem destabilizar fibrilas de serum amyloid A, por meio de interações hidrofóbicas,  $\pi$ - $\pi$ , polares e iônicas com regiões críticas da estrutura fibrilar. A substituição por D-aminoácidos e o desenho de variantes D-retro-inversas representam estratégias adicionais para aumentar resistência à degradação proteolítica preservando atividade funcional, o que reforça a importância da quiralidade no desenvolvimento de peptídeos terapêuticos mais estáveis (JANA; GREENWOOD; HANSMANN, 2021).

A engenharia molecular de peptídeos também tem permitido o desenvolvimento de moléculas capazes de competir com biológicos de maior porte em alvos clinicamente validados. Inibidores macrocíclicos de PCSK9 exemplificam essa tendência, ao demonstrar que peptídeos bi e tricíclicos podem apresentar alta potência, engajamento de alvo e biodisponibilidade oral suficiente em modelos pré-clínicos. Essa abordagem amplia o potencial dos peptídeos para além de análogos hormonais, aproximando-os de plataformas orais seletivas contra alvos proteicos extracelulares relevantes em doenças cardiovasculares (TUCKER et al., 2021).

Portanto, as bases bioquímicas dos peptídeos terapêuticos envolvem uma relação direta entre sequência, conformação, estabilidade, modificação estrutural, interação molecular e desempenho farmacológico. A transição de um peptídeo bioativo para um fármaco clinicamente útil depende da capacidade de preservar a atividade biológica enquanto se otimizam propriedades como estabilidade proteolítica, solubilidade, permeabilidade, meia-vida, segurança e viabilidade de formulação. Esse cenário demonstra que os peptídeos terapêuticos de nova geração não devem ser compreendidos apenas como moléculas naturais modificadas, mas como plataformas farmacológicas programáveis, sustentadas pela integração entre bioquímica estrutural, engenharia molecular e desenvolvimento translacional.



### *3.1.1. Relação estrutura–atividade (SAR) e direcionamento racional de propriedades farmacológicas dos peptídeos terapêuticos*

A relação estrutura–atividade (Structure–Activity Relationship – SAR) representa um conceito central no desenvolvimento racional de peptídeos terapêuticos, pois permite compreender como alterações específicas na arquitetura molecular influenciam o comportamento farmacológico dessas moléculas. Em peptídeos, a atividade biológica não depende exclusivamente da sequência primária de aminoácidos, mas da interação dinâmica entre composição química, organização tridimensional, distribuição de cargas, propriedades hidrofóbicas e capacidade de assumir conformações compatíveis com o reconhecimento pelo alvo molecular. Dessa forma, a otimização estrutural busca estabelecer um equilíbrio entre manutenção da atividade biológica e aprimoramento de características farmacológicas essenciais, como estabilidade, seletividade, biodisponibilidade e duração de ação (WANG et al., 2022; FETSE et al., 2023).

A sequência de aminoácidos constitui um dos principais determinantes da função dos peptídeos, uma vez que cada resíduo contribui individualmente para propriedades como interação eletrostática, formação de ligações de hidrogênio, contatos hidrofóbicos e organização espacial da molécula. Assim, modificações pontuais em regiões específicas da cadeia podem alterar a forma como o peptídeo reconhece seu receptor ou proteína-alvo. A substituição racional de determinados resíduos representa uma estratégia utilizada para modificar características farmacológicas sem necessariamente comprometer a atividade biológica original, permitindo ajustar estabilidade metabólica, afinidade e seletividade molecular (JÜLKE; BECK-SICKINGER, 2025).

Um aspecto fundamental da SAR aplicada aos peptídeos terapêuticos envolve a relação entre flexibilidade estrutural e atividade biológica. Embora a flexibilidade permita adaptação a diferentes superfícies moleculares, o excesso de liberdade conformacional pode favorecer estados inativos, aumentar a exposição a proteases e reduzir a eficiência de ligação ao alvo. Dessa forma, estratégias que modulam a rigidez molecular podem favorecer a predominância da conformação bioativa,



aumentando a probabilidade de interação adequada com o receptor e melhorando o desempenho farmacológico da molécula (JI; NIELSEN; HEINIS, 2024).

Nesse contexto, modificações estruturais como ciclagem, macrociclização e peptide stapling exemplificam como o controle conformacional pode influenciar diretamente a função farmacológica. Ao restringirem movimentos da cadeia peptídica, essas abordagens podem favorecer maior estabilidade estrutural e melhor apresentação dos grupos responsáveis pela interação molecular. Entretanto, a otimização conformacional deve ser cuidadosamente planejada, pois alterações excessivas podem reduzir a capacidade adaptativa necessária para o reconhecimento de determinados alvos.

Além das propriedades conformacionais, alterações que modificam a interação do peptídeo com componentes fisiológicos também apresentam impacto direto na atividade terapêutica. A incorporação de grupos químicos capazes de alterar características de distribuição, como aumento de interação com proteínas plasmáticas, modifica a exposição sistêmica e o tempo de permanência da molécula no organismo. Esse princípio demonstra que uma alteração estrutural localizada pode gerar consequências farmacocinéticas amplas, influenciando frequência de administração e aplicabilidade clínica.

Outro aspecto relevante da SAR é a necessidade de compreender a relação entre estabilidade molecular e manutenção da atividade biológica. Estratégias destinadas a aumentar resistência à degradação enzimática devem preservar regiões essenciais para interação com o alvo terapêutico. Portanto, a engenharia molecular dos peptídeos não busca simplesmente produzir moléculas mais estáveis, mas desenvolver estruturas capazes de manter propriedades funcionais adequadas dentro do ambiente fisiológico.

Dessa maneira, a SAR aplicada aos peptídeos terapêuticos representa uma abordagem integrada entre química medicinal, bioquímica estrutural e farmacologia molecular. A compreensão das relações entre alterações estruturais e consequências funcionais permite direcionar o desenvolvimento de moléculas com características farmacológicas aprimoradas, transformando peptídeos biologicamente ativos em plataformas terapêuticas mais estáveis, seletivas e clinicamente aplicáveis.



### **3.2. Farmacocinética, estabilidade farmacêutica e sistemas de entrega dos peptídeos terapêuticos**

A aplicação clínica dos peptídeos terapêuticos depende não apenas de sua atividade farmacodinâmica, mas também de sua estabilidade, biodisponibilidade, meia-vida, via de administração e desempenho farmacêutico. Embora muitos peptídeos apresentem elevada seletividade molecular e potência biológica, suas propriedades físico-químicas frequentemente limitam a exposição sistêmica adequada. Degradação por proteases, baixa permeabilidade epitelial, depuração renal acelerada, instabilidade em solução, agregação e necessidade de administração parenteral são desafios recorrentes no desenvolvimento dessa classe farmacológica (WANG et al., 2022; FETSE et al., 2023; ROSSON et al., 2025).

A formulação farmacêutica constitui uma etapa decisiva nesse processo, especialmente porque muitos peptídeos são administrados por via parenteral e requerem soluções aquosas estáveis. Em meio líquido, essas moléculas podem sofrer degradação química e física, incluindo hidrólise, oxidação, desamidação, isomerização, agregação, adsorção a superfícies e perda de bioatividade. Estratégias como otimização do pH, seleção adequada de tampões, uso de co-solventes, exclusão de ar, aumento de viscosidade, PEGuilação e incorporação de excipientes poliol têm sido empregadas para reduzir a degradação e preservar a estabilidade do produto farmacêutico (NUGRAHADI et al., 2023).

A estabilidade física também representa um desafio importante, sobretudo pela tendência de alguns peptídeos à agregação ou formação de estruturas fibrilares. Essa limitação pode comprometer segurança, eficácia e prazo de validade da formulação. Nesse contexto, abordagens preditivas baseadas em inteligência artificial têm sido aplicadas ao desenvolvimento farmacêutico. Modelos de redes neurais recorrentes do tipo long short-term memory foram utilizados para prever curvas futuras de agregação peptídica a partir de ensaios com Thioflavin T, demonstrando potencial para antecipar problemas de estabilidade e reduzir o tempo necessário para estudos prolongados de formulação (WIJEWARDHANE et al., 2025).

As vias de administração influenciam diretamente o perfil farmacocinético dos peptídeos terapêuticos. A via subcutânea é amplamente utilizada por permitir



administração ambulatorial, absorção relativamente sustentada e maior conveniência em terapias crônicas. A via intravenosa, por sua vez, proporciona biodisponibilidade imediata e controle preciso da exposição sistêmica, sendo particularmente útil em contextos hospitalares ou quando se deseja início rápido de ação. A escolha da via depende de fatores como estabilidade molecular, meia-vida, indicação clínica, dose, frequência de administração, preferência do paciente e segurança (ROSSON et al., 2025).

As tecnologias de liberação prolongada buscam reduzir a frequência de administração e melhorar adesão terapêutica. Sistemas depot, formulações de longa ação e plataformas de liberação sustentada têm sido desenvolvidos para prolongar a exposição sistêmica de peptídeos com meia-vida curta. Em estudo com octreotida, análogo da somatostatina utilizado como molécula modelo, a substituição do ânion acetato por contraíons mais hidrofóbicos, como pamoato ou lauril sulfato, melhorou o perfil de estabilidade e a cinética de liberação em formulação depot formada *in situ*. Esse achado demonstra que a forma salina, o contraíon e o ambiente polimérico podem modificar de maneira relevante a estabilidade e o desempenho farmacocinético de peptídeos terapêuticos (MOLINIER et al., 2021).

A administração oral permanece uma das maiores fronteiras no desenvolvimento de peptídeos terapêuticos. Essa via é desejável por favorecer adesão, conveniência e aceitação pelo paciente, mas impõe barreiras significativas. Para alcançar a circulação sistêmica, peptídeos e proteínas precisam resistir à degradação por enzimas gastrointestinais, atravessar a camada de muco, evitar interações químicas indesejadas no lúmen intestinal e superar a baixa permeabilidade epitelial. Essas dificuldades explicam por que, historicamente, a maioria dos peptídeos terapêuticos foi administrada por vias parenterais (HADDADZADEGAN; DORKOOSH; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2022).

Entre as estratégias para viabilizar a administração oral, destacam-se os nanocarreadores lipídicos, como nanoemulsões óleo-em-água, sistemas autoemulsificantes, nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados, lipossomas e micelas. Esses sistemas podem proteger o peptídeo da degradação enzimática, aumentar sua lipofilicidade aparente e favorecer



mecanismos de absorção como endocitose, transcitose, captação linfática, permeação paracelular ou fusão com membranas celulares. A formação de pares iônicos hidrofóbicos com contraíons adequados também pode facilitar a incorporação de moléculas peptídicas em fases lipídicas e melhorar a proteção contra peptidases e reações indesejadas de troca tiol-dissulfeto (HADDADZADEGAN; DORKOOSH; BERNKOP-SCHNÜRCH, 2022).

Além da via oral, a administração nasal tem sido investigada como alternativa promissora para absorção sistêmica e entrega direta ao sistema nervoso central. A via nasal apresenta interesse particular para peptídeos com potencial neurofarmacológico, pois pode permitir acesso ao cérebro por rotas associadas ao epitélio olfatório e trigeminal. Embora a entrega nose-to-brain já apresente aplicações clínicas, seus mecanismos ainda não são completamente compreendidos, e sua ampliação para diferentes compostos exige otimização racional de formulações, estabilidade, permeação e retenção nasal (JÜLKE; BECK-SICKINGER, 2025).

A necessidade de formulações robustas é particularmente evidente em peptídeos investigacionais. O BPC-157, por exemplo, apresenta atividade biológica descrita em modelos pré-clínicos, mas permanece sem formulação aprovada, sem regime posológico validado e sem ensaios clínicos de fase II concluídos. Dados disponíveis indicam meia-vida plasmática inferior a 30 minutos, biodisponibilidade intramuscular variável e ausência de caracterização farmacêutica suficiente quanto à permeabilidade, compatibilidade de excipientes e classificação biofarmacêutica. Esse exemplo evidencia que a atividade biológica isolada não é suficiente para garantir viabilidade clínica; são necessários dados robustos de formulação, farmacocinética, toxicologia e desenvolvimento regulatório (MATEESCU et al., 2026).

Assim, a estabilidade farmacêutica e os sistemas de entrega são componentes centrais da farmacologia dos peptídeos terapêuticos. A translação clínica dessa classe depende da capacidade de proteger a molécula contra degradação, controlar sua liberação, modular sua biodisponibilidade, prolongar sua meia-vida e reduzir a frequência de administração. Nesse sentido, formulações aquosas otimizadas, sistemas depot, nanocarreadores lipídicos, rotas alternativas de administração e ferramentas preditivas baseadas em inteligência artificial representam estratégias



complementares para transformar peptídeos bioativos em medicamentos clinicamente viáveis.

### **3.3. Mecanismos moleculares de ação e principais classes terapêuticas**

Os peptídeos terapêuticos exercem seus efeitos farmacológicos por diferentes mecanismos moleculares, refletindo a diversidade estrutural e funcional dessa classe. Podem atuar como agonistas ou antagonistas de receptores, moduladores de vias intracelulares, inibidores de interações proteína-proteína, agentes antimicrobianos, carreadores de fármacos, ligantes de receptores tumorais, imunomoduladores ou componentes de sistemas de entrega direcionada. Essa versatilidade permite que sejam aplicados em áreas como metabolismo, endocrinologia, oncologia, imunologia, doenças infecciosas, cardiologia e doenças raras (WANG et al., 2022; XIAO et al., 2025; ROSSON et al., 2025).

Entre as classes mais consolidadas, destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). Esses fármacos foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, em razão de sua capacidade de estimular a secreção de insulina dependente de glicose, reduzir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e promover saciedade. Com o avanço dos estudos clínicos, demonstraram benefícios adicionais, incluindo redução ponderal, baixo risco de hipoglicemia, melhora de parâmetros cardiometabólicos, redução de eventos cardiovasculares maiores, diminuição de albuminúria e desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular estimada (NAUCK et al., 2026).

A sinalização do GLP-1 ocorre por meio de receptor acoplado à proteína G, com ativação de vias intracelulares como AMPc/PKA e Epac2, envolvidas na secreção de insulina, sobrevivência de células  $\beta$  pancreáticas e modulação de circuitos neuroendócrinos associados ao apetite. Moléculas como liraglutida e semaglutida exemplificam como modificações estruturais, especialmente lipidação e alterações de sequência, podem prolongar meia-vida e permitir esquemas terapêuticos de maior duração. A tirzepatida, agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, representa uma evolução desse campo ao integrar múltiplas vias incretínicas em uma única molécula,



com efeitos metabólicos ampliados no diabetes e na obesidade (ØSTERGAARD, 2026; NAUCK et al., 2026).

O desenvolvimento de agonistas duplos e triplos amplia ainda mais o alcance farmacológico dos peptídeos metabólicos. Coagonistas GLP-1/glucagon, GLP-1/amilina e GIP/GLP-1/glucagon buscam combinar mecanismos complementares sobre saciedade, gasto energético, secreção insulínica, sensibilidade metabólica e controle ponderal. Essa estratégia demonstra como a engenharia molecular pode transformar hormônios peptídicos naturais em fármacos multirreceptores de nova geração. Entretanto, a maior potência farmacológica exige atenção à tolerabilidade, especialmente aos eventos gastrointestinais e aos regimes de escalonamento de dose (NAUCK et al., 2026; FAHIM et al., 2025).

As terapias peptídicas e proteicas voltadas ao diabetes também incluem insulina, glucagon e análogos de amilina. Esses fármacos apresentam desafios bioquímicos próprios, como agregação, instabilidade, necessidade de perfis farmacocinéticos específicos e dificuldade de mimetizar a secreção hormonal fisiológica. Estratégias como substituições de aminoácidos, PEGuilação, glicosilação, formação de *depot*, *peptide stapling* e sistemas responsivos à glicose têm sido exploradas para modular solubilidade, estabilidade, liberação e duração da ação. Assim, a terapêutica do diabetes constitui um dos exemplos mais avançados de aplicação da engenharia molecular ao desenvolvimento de peptídeos e proteínas terapêuticas (DEWOLF; WEBBER; WEBBER, 2026).

Outra classe relevante é composta pelos análogos da Somatostatina, como Octreotida e Lanreotida, utilizados em condições como tumores neuroendócrinos e acromegalia. Esses peptídeos atuam principalmente por ligação a receptores de somatostatina, que são receptores acoplados à proteína G expressos em diferentes tecidos e tumores. A ativação desses receptores reduz secreção hormonal, modula vias intracelulares e pode inibir proliferação celular em determinados contextos. A octreotida também exemplifica como sistemas de liberação prolongada e ajustes de formulação podem modificar profundamente o desempenho clínico de um peptídeo terapêutico (MOLINIER et al., 2021; ROSSON et al., 2025).



Além dos análogos hormonais, peptídeos e peptidomiméticos podem atuar bloqueando interações receptor-ligante em alvos de superfície celular. As integrinas, por exemplo, são receptores transmembrana envolvidos em adesão celular, ligação à matriz extracelular, trombose, inflamação e sinalização mecanoquímica. A Eptifibatida, um peptídeo cíclico aprovado, inibe a integrina plaquetária  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , reduzindo a ligação do fibrinogênio e a agregação plaquetária. Esse exemplo demonstra como motivos peptídicos podem ser explorados para bloquear interações proteína-proteína relevantes em condições cardiovasculares agudas (PANG et al., 2023).

Os peptídeos macrocíclicos também têm sido investigados como inibidores orais de alvos proteicos extracelulares. Inibidores bi e tricíclicos de PCSK9 representam um exemplo promissor dessa abordagem. A PCSK9 é um alvo validado no tratamento da hipercolesterolemia e da doença arterial coronariana, tradicionalmente explorado por anticorpos monoclonais e outras terapias injetáveis. O desenvolvimento de peptídeos macrocíclicos com biodisponibilidade oral suficiente em modelos pré-clínicos sugere a possibilidade de criar moléculas seletivas, potentes e administráveis por via oral para alvos antes dominados por biológicos parenterais (TUCKER et al., 2021).

Na oncologia, os peptídeos terapêuticos podem atuar como agentes direcionadores, imunomoduladores ou componentes de conjugados fármaco-peptídeo. Os *peptide-drug conjugates* (PDCs) combinam um peptídeo direcionador, um linker e uma carga terapêutica, frequentemente citotóxica. Essa estrutura permite reconhecer alvos superexpressos em células tumorais, favorecer internalização e liberar o fármaco de forma mais seletiva. Em comparação aos conjugados anticorpo-fármaco, os PDCs apresentam potenciais vantagens, como menor tamanho molecular, maior penetração tumoral, síntese química mais simples e menor custo de produção. Ainda assim, enfrentam limitações relacionadas à estabilidade, meia-vida curta, liberação prematura da carga e variabilidade na expressão dos receptores tumorais (WANG et al., 2024; ARMSTRONG et al., 2025).

Os peptídeos também podem modular o microambiente tumoral. No câncer de mama triplo-negativo, por exemplo, peptídeos imunomoduladores têm sido



investigados por sua capacidade de interferir na atividade de macrófagos associados ao tumor, neutrófilos, células dendríticas, células natural killer e linfócitos T. Também podem atuar como inibidores de checkpoints imunes ou como indutores de morte celular imunogênica, favorecendo liberação de sinais de dano e ativação de respostas antitumorais. Essa abordagem amplia o papel dos peptídeos para além da citotoxicidade direta, posicionando-os como ferramentas de reprogramação imunológica tumoral (BHAYO; MARCATO; AHMED, 2026).

Em tumores como o câncer de ovário, peptídeos e proteínas expressos por células tumorais têm sido explorados como alvos diagnósticos, terapêuticos e teranósticos. A identificação de alvos proteômicos seletivamente expressos por células malignas pode orientar vacinas, radioimunoconjugados, conjugados fármaco-anticorpo, terapias celulares e estratégias de imagem molecular. A utilidade clínica desses alvos depende, contudo, da validação de sua expressão tumoral, sensibilidade, especificidade e capacidade de predizer resposta terapêutica, especialmente diante da heterogeneidade intratumoral e do risco de toxicidade fora do alvo (VENEZIANI; GONZALEZ-OCHOA; OZA, 2023).

Os peptídeos antimicrobianos constituem outra classe de interesse crescente. Essas moléculas frequentemente apresentam caráter anfipático e carga positiva, permitindo interação com membranas bacterianas ricas em fosfolipídios aniônicos. Seus mecanismos podem envolver desorganização da bicamada lipídica, formação de poros, perda do potencial de membrana, interferência em alvos intracelulares e modulação da resposta imune. Em um cenário de resistência antimicrobiana crescente, especialmente frente a patógenos multirresistentes, os peptídeos antimicrobianos representam alternativas promissoras, embora ainda enfrentem desafios relacionados à estabilidade, toxicidade, hemólise, custo e validação clínica (SHARMA et al., 2025; DE SOUZA et al., 2025).

A segurança desses peptídeos exige triagem cuidadosa, pois determinadas sequências podem interagir com membranas eritrocitárias e provocar hemólise. Modelos computacionais baseados em aprendizado de máquina, como preditores de peptídeos hemolíticos, têm sido desenvolvidos para identificar precocemente sequências com maior risco toxicológico. Essa abordagem permite filtrar candidatos



ainda nas fases iniciais de desenho molecular, reduzindo custos experimentais e aumentando a probabilidade de selecionar moléculas com melhor perfil de segurança (CHEN et al., 2025).

Dessa forma, os mecanismos moleculares dos peptídeos terapêuticos refletem sua grande plasticidade farmacológica. Eles podem funcionar como hormônios modificados, agonistas multirreceptores, antagonistas de receptores, inibidores de interações proteína-proteína, agentes antiagregantes, imunomoduladores, antimicrobianos ou vetores de entrega seletiva. Essa diversidade explica sua relevância atual e reforça a necessidade de integrar bioquímica, farmacologia molecular, segurança, formulação e validação clínica no desenvolvimento de fármacos peptídicos aprovados e emergentes.

### ***3.4. Inteligência artificial, desenho racional e desenvolvimento autônomo de peptídeos terapêuticos***

A incorporação de ferramentas computacionais e de inteligência artificial tem modificado de forma significativa o desenvolvimento de peptídeos terapêuticos. Tradicionalmente, a descoberta de peptídeos bioativos dependia de triagens experimentais extensas, identificação de sequências naturais, síntese de análogos e sucessivos ciclos de otimização. Embora esse modelo tenha produzido moléculas clinicamente relevantes, ele é demorado, custoso e frequentemente limitado pela instabilidade, baixa biodisponibilidade e curta meia-vida dos candidatos. Nesse contexto, a inteligência artificial passou a ser empregada para acelerar a identificação, o desenho, a triagem e a otimização de peptídeos com maior potencial farmacológico (GOLES et al., 2024; JANG et al., 2026).

As abordagens baseadas em aprendizado de máquina permitem analisar grandes bancos de sequências peptídicas, identificar padrões físico-químicos, prever atividade biológica e classificar moléculas segundo propriedades de interesse, como potência, seletividade, solubilidade, estabilidade, toxicidade e permeabilidade. Esses modelos podem ser utilizados tanto para prever a função de sequências já conhecidas quanto para priorizar candidatos antes da síntese experimental. Dessa forma, a bioinformática aplicada ao desenvolvimento peptídico



reduz o espaço de busca e permite uma seleção mais racional de moléculas candidatas (GOLES et al., 2024).

Além dos modelos preditivos tradicionais, a inteligência artificial generativa tem ampliado a possibilidade de desenhar peptídeos de novo. Arquiteturas como redes neurais em grafos, transformers, autoencoders variacionais, redes generativas adversariais e modelos de difusão vêm sendo exploradas para gerar sequências com propriedades desejadas, simular interações moleculares e propor candidatos direcionados a alvos específicos. Essa abordagem desloca o desenvolvimento de peptídeos de um processo predominantemente empírico para uma lógica mais programável, na qual a sequência, a conformação e as propriedades farmacológicas podem ser otimizadas de forma integrada (EKAMBARAM; DOKHOLYAN, 2026).

O uso de modelos generativos é particularmente relevante porque os peptídeos apresentam grande diversidade estrutural e funcional. Pequenas variações na sequência de aminoácidos podem alterar afinidade, estabilidade, imunogenicidade, toxicidade, agregação e perfil farmacocinético. Assim, ferramentas de inteligência artificial podem auxiliar na exploração de regiões químicas pouco acessadas por estratégias convencionais, sugerindo modificações como ciclagem, stapling, incorporação de aminoácidos não canônicos, alteração de carga, ajuste de hidrofobicidade e otimização de motivos de ligação ao alvo. Essas estratégias podem ser combinadas a síntese automatizada e triagens de alto rendimento, encurtando o ciclo descoberta-desenho-validação (EKAMBARAM; DOKHOLYAN, 2026).

Os peptídeos penetrantes celulares constituem um exemplo de aplicação relevante da inteligência artificial no desenho de moléculas com função de entrega. Esses peptídeos são capazes de facilitar a internalização celular de moléculas terapêuticas, incluindo fármacos, ácidos nucleicos, proteínas ou outros peptídeos. Modelos computacionais têm sido utilizados para prever capacidade de penetração celular, interação com membranas, estabilidade, toxicidade e atividade biológica. Essa abordagem é particularmente útil para alvos intracelulares e para sistemas terapêuticos destinados a tecidos nos quais a entrega representa barreira crítica, como o sistema nervoso central e o sistema pulmonar (JANG et al., 2026).



A inteligência artificial também tem sido aplicada a etapas posteriores da descoberta, incluindo formulação e estabilidade farmacêutica. A estabilidade física de peptídeos é influenciada por condições como pH, concentração de excipientes, temperatura de armazenamento e composição da formulação. Modelos de redes neurais recorrentes, como long short-term memory, foram utilizados para prever curvas futuras de agregação peptídica a partir de dados iniciais obtidos por ensaios com Thioflavin T. Essa estratégia permite antecipar tendências de agregação, reduzir a necessidade de ensaios prolongados e orientar a seleção de condições de formulação mais estáveis (WIJEWARDHANE et al., 2025).

Outro campo de aplicação é a predição de toxicidade. Determinados peptídeos, especialmente aqueles com ação sobre membranas, podem apresentar atividade hemolítica, limitando sua viabilidade terapêutica. Modelos de aprendizado de máquina baseados em descritores de sequência e engenharia adaptativa de atributos têm sido desenvolvidos para identificar peptídeos com potencial hemolítico. Essa triagem computacional permite excluir ou modificar sequências de risco ainda nas etapas iniciais do desenvolvimento, contribuindo para maior segurança e eficiência translacional (CHEN et al., 2025).

Apesar do potencial dessas ferramentas, a aplicação da inteligência artificial ao desenvolvimento de peptídeos terapêuticos ainda apresenta limitações relevantes. A qualidade dos modelos depende diretamente da curadoria das bases de dados, da representatividade das sequências utilizadas no treinamento, da padronização dos desfechos experimentais e da validação prospectiva. Modelos treinados com dados incompletos, enviesados ou heterogêneos podem gerar candidatos com desempenho inadequado ou superestimar propriedades farmacológicas. Além disso, propriedades críticas como imunogenicidade, toxicidade sistêmica, estabilidade metabólica, biodisponibilidade, penetração tecidual e comportamento em formulações ainda são difíceis de prever com precisão suficiente para substituir a validação experimental (GOLES et al., 2024; EKAMBARAM; DOKHOLYAN, 2026).

Assim, a inteligência artificial deve ser compreendida como ferramenta complementar e aceleradora do desenvolvimento farmacológico, e não como substituta da experimentação. O fluxo mais promissor envolve integração entre



desenho computacional, predição de propriedades, síntese química, ensaios in vitro, validação em modelos pré-clínicos, estudos farmacocinéticos, avaliação toxicológica e ensaios clínicos. Essa integração pode reduzir custos, priorizar candidatos mais promissores e diminuir a taxa de falhas, desde que associada a validação experimental rigorosa e interpretação crítica dos resultados (JANG et al., 2026; EKAMBARAM; DOKHOLYAN, 2026).

Portanto, a inteligência artificial representa uma das principais fronteiras no desenvolvimento de peptídeos terapêuticos de nova geração. Ao permitir a geração de sequências, a predição de atividade, a avaliação de segurança, a otimização de estabilidade e a integração com plataformas de síntese e triagem, essas tecnologias podem acelerar a transição de peptídeos bioativos para medicamentos clinicamente viáveis. O futuro da área tende a depender da convergência entre IA generativa, química peptídica, bioinformática, farmacologia experimental, tecnologia farmacêutica e validação clínica.

### ***3.5. Peptídeos aprovados, emergentes e perspectivas clínicas por área terapêutica***

A consolidação dos peptídeos terapêuticos como classe farmacológica decorre da expansão de suas aplicações clínicas e do desenvolvimento de moléculas com maior estabilidade, seletividade e viabilidade de administração. Inicialmente associados sobretudo a análogos hormonais, os peptídeos passaram a ocupar espaço relevante em doenças metabólicas, endocrinologia, oncologia, imunologia, doenças infecciosas, cardiologia e neurofarmacologia. Essa ampliação reflete tanto a diversidade de alvos moleculares quanto o avanço das estratégias de engenharia química, formulação e entrega (WANG et al., 2022; XIAO et al., 2025; ROSSON et al., 2025).

No campo metabólico, os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma das classes mais impactantes da farmacologia contemporânea. Fármacos como liraglutida e semaglutida, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, demonstraram benefícios adicionais sobre perda ponderal, controle glicêmico, risco cardiovascular e proteção renal. A tirzepatida, agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, ampliou essa perspectiva ao integrar mecanismos incretínicos complementares, consolidando o papel dos peptídeos multirreceptores no



tratamento da obesidade e de doenças cardiometabólicas (NAUCK et al., 2026; ØSTERGAARD, 2026).

A evolução dos peptídeos metabólicos também ilustra a importância da engenharia molecular. Lipidação, substituições de aminoácidos, ajustes conformacionais e modulação da ligação à albumina permitiram prolongar a meia-vida, reduzir a frequência de administração e aumentar a conveniência terapêutica. Além dos agonistas seletivos de GLP-1 e dos coagonistas GIP/GLP-1, há interesse crescente em agonistas GLP-1/glucagon, GLP-1/amilina e agonistas triplos GIP/GLP-1/glucagon, com o objetivo de ampliar efeitos sobre saciedade, gasto energético, glicemia, esteatose hepática e risco cardiometabólico. Entretanto, eventos gastrointestinais, tolerabilidade, adesão e segurança em longo prazo permanecem pontos relevantes de acompanhamento clínico (FAHIM et al., 2025; NAUCK et al., 2026).

A terapêutica do diabetes também envolve outros peptídeos e proteínas biologicamente relacionados, como insulina, glucagon e análogos de amilina. Esses fármacos exigem desenho molecular específico para modular solubilidade, agregação, velocidade de absorção, duração da ação e perfil de liberação. Estratégias como formação de depot, PEGuilação, glicosilação, peptide stapling e sistemas responsivos à glicose demonstram como a engenharia molecular pode aproximar o comportamento farmacológico de perfis hormonais fisiológicos. Dessa forma, a terapia metabólica constitui um dos modelos mais avançados de desenvolvimento racional de peptídeos e proteínas terapêuticas (DEWOLF; WEBBER; WEBBER, 2026).

Na endocrinologia, os peptídeos também se consolidaram por meio de análogos hormonais e formulações de longa ação. Análogos da somatostatina, como octreotida e lanreotida, são utilizados em tumores neuroendócrinos e acromegalia, enquanto formulações de hormônio do crescimento de longa ação buscam reduzir a frequência de injeções e melhorar adesão em pacientes com deficiência de GH. Dados de vida real com lonapegsomatropina, somapacitana e somatrogona indicam adoção clínica progressiva dessas formulações, embora o acompanhamento longitudinal seja necessário para avaliar eficácia sustentada, segurança e adesão em longo prazo (MOLINIER et al., 2021; WOELFLE et al., 2025).



Na oncologia, os peptídeos apresentam múltiplas funções: podem atuar como agentes direcionadores, moléculas citotóxicas, imunomoduladores, vacinas, ligantes para imagem molecular ou componentes de sistemas teranósticos. Os conjugados peptídeo-fármaco representam uma das plataformas mais promissoras nesse campo, combinando um peptídeo direcionador, um linker e uma carga terapêutica. Essa arquitetura busca aumentar a seletividade tumoral e reduzir toxicidade sistêmica, explorando receptores superexpressos em células malignas. Em comparação aos conjugados anticorpo-fármaco, os PDCs apresentam menor tamanho molecular, maior penetração tumoral, síntese química mais simples e menor custo potencial, embora enfrentem limitações de estabilidade, meia-vida curta e liberação prematura da carga (WANG et al., 2024; ARMSTRONG et al., 2025).

O desenvolvimento dos PDCs tem se beneficiado de avanços em química de linkers, seleção de cargas citotóxicas, identificação de peptídeos direcionadores e compreensão do tráfego intracelular após ligação ao receptor tumoral. A existência de produtos aprovados e de moléculas em fase clínica demonstra a viabilidade dessa plataforma, mas também evidencia desafios regulatórios e técnicos. A retirada de determinadas moléculas em alguns mercados, associada à manutenção de aprovação em outros, demonstra que benefício clínico, segurança, estabilidade e qualidade farmacêutica precisam ser avaliados de forma rigorosa ao longo do desenvolvimento (ARMSTRONG et al., 2025).

Além dos PDCs, os peptídeos têm sido explorados em imunomodulação tumoral. No câncer de mama triplo-negativo, por exemplo, peptídeos capazes de modular macrófagos associados ao tumor, células dendríticas, células natural killer, neutrófilos e linfócitos T podem modificar o microambiente tumoral e favorecer resposta antitumoral. Algumas estratégias incluem peptídeos inibidores de checkpoints imunes e peptídeos indutores de morte celular imunogênica, que promovem liberação de sinais de dano e ativação de células apresentadoras de antígeno. Essa abordagem posiciona os peptídeos como agentes capazes de remodelar a comunicação entre tumor e sistema imune (BHAYO; MARCATO; AHMED, 2026).



Em câncer de ovário, peptídeos e proteínas expressos por células tumorais têm sido investigados como alvos para diagnóstico, imagem molecular, vacinas, radioimunoconjugados, conjugados fármaco-anticorpo e terapias celulares. A utilidade desses alvos depende da expressão seletiva em células malignas, da baixa expressão em tecidos saudáveis, da capacidade de prever resposta e da validação de sensibilidade e especificidade em cada contexto clínico. Essa lógica reforça a importância dos peptídeos no avanço da oncologia de precisão e da teranóstica (VENEZIANI; GONZALEZ-OCHOA; OZA, 2023).

Os peptídeos bioativos de origem natural também compõem um eixo emergente em oncologia. Peptídeos marinhos, por exemplo, têm sido investigados por sua diversidade estrutural e potencial de modular proliferação, apoptose, invasão, angiogênese, metástase e resposta a terapias convencionais. No câncer colorretal, esses compostos representam candidatos promissores, embora a maior parte das evidências ainda permaneça em estágio pré-clínico. A translação clínica exige caracterização mecanística, produção escalável, padronização de qualidade, estabilidade de formulação e avaliação sistemática de segurança (LU et al., 2026).

Nas doenças inflamatórias imunomediadas, os peptídeos orais vêm ganhando atenção por sua possibilidade de combinar seletividade molecular com conveniência de administração. O icotrokinra, peptídeo oral em desenvolvimento, destaca-se por bloquear seletivamente o receptor de interleucina-23 em células imunes humanas, interferindo em uma via central da inflamação mediada pelo eixo IL-23/Th17. Essa estratégia é particularmente relevante em doenças como psoríase, artrite psoriásica e doença inflamatória intestinal, nas quais anticorpos monoclonais injetáveis são eficazes, mas a via oral pode representar vantagem para adesão e preferência do paciente (STEIN GOLD et al., 2025).

Em doenças infecciosas, os peptídeos antimicrobianos representam uma alternativa potencial frente à resistência bacteriana. Sua ação frequentemente envolve interação com membranas microbianas, desorganização da bicamada lipídica, formação de poros, interferência em alvos intracelulares e modulação da resposta imune. Em infecções por bactérias multirresistentes, como *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, os peptídeos antimicrobianos são investigados



juntamente com estratégias como fagoterapia, edição gênica, nanopartículas e abordagens multiômicas. Contudo, sua aplicação clínica exige superar desafios relacionados a estabilidade, toxicidade, hemólise, custo e validação em humanos (SHARMA et al., 2025; DE SOUZA et al., 2025).

Na cardiologia, além da aplicação dos agonistas incretínicos em risco cardiovascular, os peptídeos macrocíclicos têm sido investigados como alternativas orais para alvos tradicionalmente abordados por biológicos. Os inibidores tricíclicos de PCSK9 representam exemplo relevante, pois buscam modular um alvo clinicamente validado para redução de LDL-colesterol por meio de moléculas peptídicas orais de alta potência. Essa abordagem sugere que peptídeos de nova geração podem atuar em doenças cardiovasculares não apenas como hormônios ou mediadores endócrinos, mas também como inibidores seletivos de interações proteicas extracelulares (TUCKER et al., 2021).

No sistema nervoso central, os agonistas de GLP-1 têm despertado interesse por possíveis efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas. Fármacos originalmente desenvolvidos para diabetes, como exendina-4, liraglutida e lixisenatida, apresentaram sinais de benefício em estudos clínicos de fase II em doença de Parkinson, enquanto a liraglutida também foi associada a resultados sugestivos em parâmetros cognitivos e estruturais em Alzheimer. Embora esses achados ainda exijam confirmação em ensaios maiores, eles apontam para a expansão dos peptídeos metabólicos para a neurofarmacologia, especialmente se associados a estratégias que favoreçam entrada no sistema nervoso central (HÖLSCHER, 2024; JÜLKE; BECK-SICKINGER, 2025).

A crescente expansão dos peptídeos terapêuticos reflete a capacidade dessa classe farmacológica de integrar elevada especificidade molecular, diversidade de mecanismos de ação e múltiplas estratégias de engenharia estrutural voltadas à otimização do desempenho clínico. Nas últimas décadas, modificações como lipidação, ciclagem, macrociclização, conjugação molecular e desenvolvimento de agonistas multirreceptores permitiram ampliar estabilidade, seletividade, biodisponibilidade e duração da ação de diferentes moléculas, favorecendo sua aplicação em áreas como doenças metabólicas, endocrinologia, oncologia,



imunologia e doenças infecciosas. Nesse contexto, a Tabela I apresenta uma síntese dos principais peptídeos terapêuticos aprovados e emergentes discutidos nesta revisão, destacando seus alvos moleculares, aplicações clínicas, estratégias de engenharia molecular e respectivos impactos farmacológicos.

**Tabela I** – Principais peptídeos terapêuticos aprovados e emergentes, seus alvos moleculares, aplicações clínicas e estratégias de engenharia molecular.

| Molécula / Plataforma   | Alvo molecular                     | Aplicação clínica principal                    | Estratégia de engenharia molecular                          | Impacto farmacológico  | Status Clínico          |
|---|------------------------------------|--|---|--|-------------------------|
| Semaglutida   | Receptor GLP-1 (GLP-1R)            | Diabetes mellitus tipo 2 e obesidade           | Lipidação e ligação reversível à albumina                   | Aumento da meia-vida, redução da depuração renal e administração semanal | Aprovado                |
| Liraglutida   | Receptor GLP-1 (GLP-1R)            | Diabetes mellitus tipo 2 e obesidade           | Lipidação   | Maior estabilidade plasmática e prolongamento da ação                    | Aprovado                |
| Tirzerpatida  | Receptores GIP e GLP-1             | Diabetes mellitus tipo 2 e obesidade           | Agonismo incretínico duplo (multirreceptor)                 | Amplificação dos efeitos metabólicos, glicêmicos e ponderais             | Aprovado                |
| Octreotida  | Receptores de Somatostatina (SSTR) | Acromegalia e tumores neuroendócrinos          | Ciclagem peptídica e formulações depot                      | Maior estabilidade conformacional e duração de ação prolongada           | Aprovado                |
| Hormônios de crescimento de longa ação (Lonapegsomotropina, Somapacitana e Somatrogona) | Receptor do GH                     | Deficiência de hormônio do crescimento         | Modificações estruturais para prolongamento farmacocinético | Redução da frequência de administração                                   | Aprovado                |
| Inibidores tricíclicos de PCSK9   | PCSK9                              | Hipercolesterolemia                            | Macro ciclização e otimização conformacional                | Elevada afinidade pelo alvo e potencial biodisponibilidade de oral       | Desenvolvimento clínico |
| Icotrokinra   | Receptor IL-23                     | Psoríase e doenças inflamatórias imunomediadas | Otimização molecular para administração oral                | Bloqueio seletivo da via IL-23/Th17 com potencial melhora da             | Desenvolvimento clínico |



|                                     |   |   |  |  |                         |
|-------------------------------------|---|---|--|--|-------------------------|
| Peptide-Drug Conjugates (PDCs)      | Receptores tumorais específicos                   | Oncologia   | Conjugação peptídeo-fármaco                        | adesão terapêutica<br>Direcionamento tumoral e redução da toxicidade sistêmica   | Desenvolvimento clínico |
| Peptídeos Imunomoduladores Tumorais | Células imunes do microambiente tumoral           | Câncer de mama triplo-negativo e outras neoplasias  | Modulação seletiva de vias imunológicas            | Reprogramação do microambiente tumoral e potencialização da resposta antitumoral | Desenvolvimento clínico |
| Peptídeos Antimicrobianos           | Membranas bacterianas e alvos intracelulares      | Infecções por microrganismos multirresistentes      | Otimização de carga, anfipaticidade e estabilidade | Desorganização de membranas e atividade antimicrobiana ampliada                  | Desenvolvimento clínico |
| BPC-157                             | Múltiplos alvos ainda não completamente definidos | Potenciais aplicações regenerativas e inflamatórias | Peptídeo investigacional                           | Atividade biológica pré-clínica, porém sem validação clínica robusta             | Experimental            |

**Fonte:** Elaboração própria com base em Wang et al. (2022), Fetse et al. (2023), Tucker et al. (2021), Sharma et al. (2025), Nauck et al. (2026), Xiao et al. (2025), Wang et al. (2024) e Veneziani et al. (2023).

**Nota:** GLP-1R = receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; GIPR = receptor do polipeptídeo insulínico dependente de glicose; SSTR = receptor de somatostatina; PCSK9 = proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

Conforme observado na Tabela I, os avanços recentes na farmacologia dos peptídeos terapêuticos não decorrem exclusivamente da identificação de novos alvos biológicos, mas também da aplicação sistemática de estratégias de engenharia molecular capazes de modificar propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e bioquímicas dessas moléculas. A utilização de abordagens como lipidação, ciclagem, macrociclicação, conjugação dirigida e otimização conformacional tem permitido transformar peptídeos bioativos em plataformas terapêuticas com maior estabilidade, exposição sistêmica e aplicabilidade clínica. Esse cenário reforça a importância da integração entre bioquímica estrutural, desenvolvimento farmacêutico e farmacologia molecular para a expansão das aplicações terapêuticas dos peptídeos de nova geração.

### 3.6. Limitações clínicas, segurança, regulação e desafios translacionais



Apesar do crescimento expressivo dos peptídeos terapêuticos, a translação de moléculas bioativas para medicamentos clinicamente aprovados permanece complexa. A elevada especificidade molecular e a possibilidade de engenharia estrutural não eliminam desafios relacionados à estabilidade, farmacocinética, toxicidade, imunogenicidade, formulação, produção em escala, custo, acesso e validação clínica. Assim, o desenvolvimento de peptídeos terapêuticos exige integração entre descoberta molecular, caracterização bioquímica, farmacologia pré-clínica, tecnologia farmacêutica, avaliação regulatória e acompanhamento pós-comercialização (FETSE et al., 2023; XIAO et al., 2025; ROSSON et al., 2025).

Uma das principais limitações translacionais é a instabilidade. Peptídeos podem sofrer degradação enzimática, hidrólise, oxidação, desamidação, isomerização, agregação e adsorção a superfícies, comprometendo atividade, segurança e vida útil do produto farmacêutico. A instabilidade em formulações aquosas é particularmente relevante, pois muitos fármacos peptídicos são administrados por via parenteral. Por isso, estratégias de formulação, como ajuste de pH, seleção de tampões, uso de co-solventes, excipientes estabilizantes, exclusão de ar, aumento de viscosidade e PEGuilação, são componentes fundamentais do desenvolvimento farmacêutico (NUGRAHADI et al., 2023).

A agregação peptídica também constitui preocupação importante. Além de reduzir a fração ativa do fármaco, agregados podem modificar imunogenicidade, toxicidade e desempenho farmacocinético. No caso de peptídeos com tendência amiloidogênica, como derivados de IAPP, o desafio é ainda maior, pois a formação de estruturas ricas em folhas  $\beta$  pode estar associada a toxicidade celular e perda de função biológica. A prevenção da agregação, portanto, deve ser considerada desde as etapas iniciais de desenho molecular, formulação e controle de qualidade (BOUSCH et al., 2026; WIJEWARDHANE et al., 2025).

A toxicidade é outro ponto central. Embora muitos peptídeos sejam descritos como moléculas de maior seletividade e menor tendência a efeitos fora do alvo, isso não significa ausência de risco. Peptídeos antimicrobianos e moléculas com ação sobre membranas podem apresentar atividade hemolítica, citotoxicidade ou efeitos imunológicos indesejados. Ferramentas computacionais de predição de hemólise



podem auxiliar na triagem inicial, mas não substituem ensaios toxicológicos experimentais e avaliação clínica sistemática (CHEN et al., 2025; SHARMA et al., 2025).

Nos peptídeos incretínicos, a segurança clínica precisa ser acompanhada de forma contínua, sobretudo diante da expansão do uso em diabetes, obesidade e condições cardiometabólicas. Fármacos como semaglutida e tirzepatida demonstram benefícios expressivos, mas estão associados a eventos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, além de preocupações clínicas envolvendo pancreatite, função renal, tireoide e possíveis efeitos sobre remodelamento ósseo. A decisão terapêutica deve considerar perfil individual do paciente, dose, comorbidades, tolerabilidade, adesão e disponibilidade de dados de longo prazo (FAHIM et al., 2025; NAUCK et al., 2026).

No campo oncológico, os conjugados peptídeo-fármaco exemplificam os desafios de segurança e regulação das plataformas direcionadas. Embora ofereçam potencial para aumentar seletividade tumoral e reduzir exposição sistêmica, os PDCs podem apresentar instabilidade metabólica, liberação prematura da carga citotóxica, rápida depuração, variabilidade na expressão do receptor-alvo e toxicidade fora do tumor. A trajetória regulatória de moléculas dessa classe demonstra que a aprovação depende de evidência robusta de benefício clínico, segurança, qualidade farmacêutica e consistência de fabricação (WANG et al., 2024; ARMSTRONG et al., 2025).

A formulação também pode ser o principal obstáculo para a translação clínica de peptídeos investigacionais. O BPC-157 ilustra esse problema: apesar de atividade biológica descrita em modelos pré-clínicos, permanece sem formulação aprovada, sem regime posológico validado e sem ensaios clínicos de fase II concluídos. A ausência de caracterização farmacêutica adequada, dados consistentes de farmacocinética, avaliação de permeabilidade, estudos de compatibilidade de excipientes e estratégia regulatória coerente impede que o potencial biológico se converta em aplicação clínica confiável (MATEESCU et al., 2026).

Outro desafio relevante é a produção em escala. Peptídeos podem exigir processos complexos de síntese, purificação, controle de impurezas, avaliação de estabilidade e padronização lote a lote. No caso dos peptídeos antiobesidade, a



demanda global crescente impõe desafios adicionais de manufatura, infraestrutura industrial, custo e acesso. Assim, a inovação farmacológica precisa ser acompanhada por estratégias sustentáveis de produção, distribuição e incorporação racional aos sistemas de saúde (ØSTERGAARD, 2026; ROSSON et al., 2025).

A regulação de fármacos peptídicos deve considerar particularidades dessa classe, incluindo farmacocinética, imunogenicidade, interações medicamentosas, estabilidade, vias de administração, populações especiais e risco de eventos adversos específicos. Produtos peptídicos não podem ser avaliados apenas como pequenas moléculas tradicionais nem como biológicos complexos, pois apresentam características intermediárias. Por isso, documentos regulatórios específicos e orientações de farmacologia clínica são essenciais para guiar o desenvolvimento, a avaliação de segurança e a aprovação desses produtos.

O uso de ferramentas computacionais e inteligência artificial também impõe desafios regulatórios e metodológicos. Modelos preditivos podem acelerar a descoberta, filtrar candidatos e sugerir modificações estruturais, mas dependem da qualidade dos dados de treinamento, da validação prospectiva e da comprovação experimental. A geração automatizada de sequências não garante segurança, eficácia ou viabilidade farmacêutica. Portanto, peptídeos desenhados por IA devem passar pelas mesmas etapas de caracterização bioquímica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética e clínica exigidas para demais candidatos terapêuticos (GOLES et al., 2024; EKAMBARAM; DOKHOLYAN, 2026).

A translação clínica dos peptídeos terapêuticos requer, ainda, vigilância pós-comercialização. Ensaio clínicos controlados nem sempre capturam eventos raros, problemas de adesão, uso em populações heterogêneas, interações medicamentosas ou efeitos de longo prazo. Estudos de vida real, registros clínicos e farmacovigilância são essenciais para avaliar efetividade, segurança, persistência terapêutica, preferências dos pacientes e impacto sobre desfechos clínicos. Isso é particularmente relevante para terapias de longa ação, fármacos metabólicos amplamente utilizados e moléculas emergentes com novos mecanismos de ação (WOELFLE et al., 2025; FAHIM et al., 2025).



Dessa forma, os desafios translacionais dos peptídeos terapêuticos envolvem mais do que a descoberta de moléculas potentes. É necessário demonstrar estabilidade, segurança, eficácia, qualidade farmacêutica, viabilidade produtiva, conveniência posológica, custo aceitável e benefício clínico sustentado. O futuro dessa classe dependerá da capacidade de integrar engenharia molecular, formulação, sistemas de entrega, inteligência artificial, farmacologia clínica, regulação e vigilância em vida real, garantindo que o potencial bioquímico dos peptídeos seja convertido em terapias seguras, eficazes e acessíveis.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os peptídeos terapêuticos de nova geração representam uma das plataformas farmacológicas mais promissoras da medicina contemporânea, por combinarem especificidade molecular, versatilidade estrutural e possibilidade de engenharia racional. Situados entre pequenas moléculas e biológicos complexos, esses fármacos apresentam capacidade singular de modular receptores, vias intracelulares, interações proteína-proteína, membranas celulares e sistemas de entrega direcionada. Essa plasticidade explica sua expansão em áreas como doenças metabólicas, endocrinologia, oncologia, doenças infecciosas, imunologia, cardiologia e neurofarmacologia.

A consolidação clínica dessa classe, entretanto, depende da superação de limitações bioquímicas e farmacêuticas historicamente associadas aos peptídeos. Instabilidade proteolítica, curta meia-vida, baixa biodisponibilidade oral, tendência à agregação, rápida depuração renal e dificuldade de atravessar barreiras biológicas ainda representam obstáculos importantes. Estratégias como ciclagem, lipidação, PEGuilação, incorporação de D-aminoácidos, uso de aminoácidos não canônicos, peptidomimética, formação de depot, nanocarreadores lipídicos e vias alternativas de administração têm ampliado a viabilidade terapêutica dessas moléculas.

No cenário clínico atual, os agonistas de GLP-1 e os agonistas incretínicos multirreceptores constituem exemplos paradigmáticos do impacto dos peptídeos terapêuticos, com benefícios que ultrapassam o controle glicêmico e incluem redução ponderal, proteção cardiovascular, efeitos renais e possíveis aplicações em outras condições metabólicas e neurodegenerativas. Paralelamente, a oncologia tem se



beneficiado de plataformas como conjugados peptídeo-fármaco, peptídeos imunomoduladores, vacinas peptídicas e estratégias teranósticas, enquanto os peptídeos antimicrobianos emergem como alternativas potenciais frente à resistência bacteriana.

A inteligência artificial e os modelos generativos tendem a acelerar ainda mais esse campo, permitindo predição de atividade, geração de sequências, triagem de toxicidade, otimização de estabilidade, desenho de peptídeos penetrantes celulares e antecipação de problemas de formulação. Entretanto, a aplicação dessas tecnologias exige validação experimental rigorosa, curadoria adequada dos dados e integração com métodos clássicos de farmacologia, bioquímica, toxicologia e desenvolvimento clínico.

Apesar do entusiasmo científico e comercial, a translação dos peptídeos terapêuticos requer cautela. Atividade biológica pré-clínica não equivale a eficácia clínica, e moléculas promissoras podem falhar por ausência de formulação validada, farmacocinética inadequada, toxicidade, instabilidade ou dificuldades de produção em escala. Portanto, o desenvolvimento futuro dessa classe dependerá da integração entre engenharia molecular, tecnologia farmacêutica, inteligência artificial, farmacologia clínica, regulação sanitária e estudos de vida real.

Conclui-se que os peptídeos terapêuticos de nova geração deixaram de ser apenas análogos hormonais ou moléculas experimentais e passaram a constituir plataformas farmacológicas programáveis, com aplicações já consolidadas e fronteiras em rápida expansão. O avanço dessa área poderá ampliar opções terapêuticas em doenças complexas, desde que sustentado por evidências robustas de segurança, eficácia, qualidade farmacêutica, acessibilidade e relevância clínica.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMSTRONG, A.; COBURN, F.; NSEREKO, Y.; AL MUSAIMI, O. Peptide-drug conjugates: a new hope for cancer. *Journal of Peptide Science*, v. 31, n. 8, e70040, 2025. DOI: 10.1002/psc.70040.
- BHAYO, A. M.; MARCATO, P.; AHMED, M. Peptide-mediated immunomodulation of tumor microenvironment in triple-negative breast cancer: a comprehensive review. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 393, n. 5, 104324, 2026. DOI: 10.1016/j.jpet.2026.104324.
- BOUSCH, C.; BÉRUBÉ, F.; BABYCH, M.; ONGERI, S.; BOURGAULT, S. Molecular mechanisms of islet amyloid polypeptide aggregation: towards chemical strategies to prevent amyloid formation and to design non-aggregating peptide therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 27, n. 6, p. 2598, 2026. DOI: 10.3390/ijms27062598.
- BRASIL. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026. Institui a Política de Integridade na Atividade Científica do CNPq. Brasília: CNPq, 2026.
- CHEN, S. H.; YU, J. C.; LIN, Y. H.; KUO, S. C.; NI, K.; CHEN, C. T. HEPAD: enhancing hemolytic peptide prediction with adaptive feature engineering and diverse sequence descriptors. *BMC Bioinformatics*, v. 26, n. 1, p. 234, 2025. DOI: 10.1186/s12859-025-06254-6.
- DE SOUZA, J.; D'ESPINDULA, H. R. S.; RIBEIRO, I. F.; GONÇALVES, G. A.; PILLONETTO, M.; FAORO, H. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms, therapeutics, and innovations. *Microorganisms*, v. 13, n. 7, p. 1501, 2025. DOI: 10.3390/microorganisms13071501.
- DEWOLF, E. L.; WEBBER, B.; WEBBER, M. J. Molecular engineering of designer diabetes therapeutics. *Journal of Controlled Release*, v. 392, 114705, 2026. DOI: 10.1016/j.jconrel.2026.114705.
- EKAMBARAM, S.; DOKHOLYAN, N. V. Peptide-based drug design using generative AI. *Chemical Communications*, v. 62, n. 3, p. 672-691, 2026. DOI: 10.1039/d5cc04998a.



FAHIM, S. A.; ATTIA, Y. M.; MESSIHA, A.; NABAWY, A. Y.; REFAAT, F.; EL-MAADAWY, W. H. Comparative safety and side effects of semaglutide and tirzepatide: implications for clinical decision-making in obesity management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 193, 118731, 2025. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118731.

FETSE, J.; KANDEL, S.; MAMANI, U. F.; CHENG, K. Recent advances in the development of therapeutic peptides. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 44, n. 7, p. 425-441, 2023. DOI: 10.1016/j.tips.2023.04.003.

FOSGERAU, K.; HOFFMANN, T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*, v. 20, n. 1, p. 122-128, 2015.

GOLES, M.; DAZA, A.; CABAS-MORA, G.; SARMIENTO-VARÓN, L.; SEPÚLVEDA-YAÑEZ, J.; ANVARI-KAZEMABAD, H.; DAVARI, M. D.; URIBE-PAREDES, R.; OLIVERA-NAPPA, Á.; NAVARRETE, M. A.; MEDINA-ORTIZ, D. Peptide-based drug discovery through artificial intelligence: towards an autonomous design of therapeutic peptides. *Briefings in Bioinformatics*, v. 25, n. 4, bbae275, 2024. DOI: 10.1093/bib/bbae275.

HADDADZADEGAN, S.; DORKOOSH, F.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: technology landscape of lipid-based nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 182, 114097, 2022. DOI: 10.1016/j.addr.2021.114097.

HÖLSCHER, C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: a revolution in the making? *Neuropharmacology*, v. 253, 109952, 2024. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109952.

JANA, A. K.; GREENWOOD, A. B.; HANSMANN, U. H. E. Small peptides for inhibiting serum amyloid A aggregation. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, v. 12, n. 10, p. 1613-1621, 2021. DOI: 10.1021/acsmchemlett.1c00456.

JANG, Y. E.; KWON, M.; KWON, C. W.; KIM, S. G.; HWANG, J. S.; GEORGE, N. P.; PAIK, S. R.; MISRA, S.; BASITH, S.; SHEEN, S. S.; LEE, G. Integrative peptide drug



development: chemical engineering, AI-driven design, and cell-penetrating peptides. *Pharmaceutics*, v. 18, n. 5, p. 537, 2026. DOI: 10.3390/pharmaceutics18050537.

JI, X.; NIELSEN, A. L.; HEINIS, C. Cyclic peptides for drug development. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 63, n. 3, e202308251, 2024. DOI: 10.1002/anie.202308251.

JÜLKE, E. M.; BECK-SICKINGER, A. G. Peptide therapeutics: current status and future opportunity with focus on nose-to-brain delivery. *Peptides*, v. 188, 171404, 2025. DOI: 10.1016/j.peptides.2025.171404.

LI, Q. et al. Therapeutic peptides: chemical strategies fortify peptide drugs. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, 2025.

LU, Y.; WANG, G.; ZHOU, M.; CHEN, T.; FAN, Z. Marine bioactive peptides for colorectal cancer therapy: mechanisms, therapeutic potential, and translational challenges. *Marine Drugs*, v. 24, n. 5, p. 170, 2026. DOI: 10.3390/md24050170.

MATEESCU, D. M.; GAVRILESCU, D. M.; CONSTANTINESCU, F. E.; OANCEA, C.; ILIE, A. C.; FOLESCU, R.; POPA, M. D.; IURCIUC, S.; MURESAN, C. O.; ENACHE, A. BPC-157 as an investigational peptide therapeutic: biopharmaceutical challenges, formulation strategies, and translational development barriers. *Pharmaceutics*, v. 18, n. 5, p. 625, 2026. DOI: 10.3390/pharmaceutics18050625.

MOLINIER, C.; PICOT-GROZ, M.; MALVAL, O.; LE LAMER-DÉCHAMPS, S.; RICHARD, J.; LOPEZ-NORIEGA, A.; GRIZOT, S. Impact of octreotide counterion nature on the long-term stability and release kinetics from an in situ forming depot technology. *Journal of Controlled Release*, v. 336, p. 457-468, 2021. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.06.044.

MU, J.; VONG, E.; CARMALI, S. Artificial lipidation of proteins and peptides: from mechanism to clinical applications. *The FEBS Journal*, v. 293, n. 5, p. 1269-1284, 2026. DOI: 10.1111/febs.70298.

NAUCK, M. A.; TUTTLE, K. R.; TSCHÖP, M. H.; BLÜHER, M. Glucagon-like receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits. *The Lancet*, v. 407, n. 10531, p. 892-908, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02105-1.



NUGRAHADI, P. P.; HINRICHS, W. L. J.; FRIJLINK, H. W.; SCHÖNEICH, C.; AVANTI, C. Designing formulation strategies for enhanced stability of therapeutic peptides in aqueous solutions: a review. *Pharmaceutics*, v. 15, n. 3, p. 935, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030935.

ØSTERGAARD, S. Advancing obesity treatments through innovations in the design and manufacturing of therapeutic peptides. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 21, n. 1, p. 49-72, 2026. DOI: 10.1080/17460441.2025.2601113.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 160, 2021.

PANG, X.; HE, X.; QIU, Z.; ZHANG, H.; XIE, R.; LIU, Z.; GU, Y.; ZHAO, N.; XIANG, Q.; CUI, Y. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, p. 1, 2023. DOI: 10.1038/s41392-022-01259-6.

ROSSINO, G. et al. Peptides as therapeutic agents: challenges and opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 20, 2023.

ROSSON, E.; LUX, F.; DAVID, L.; GODFRIN, Y.; TILLEMENT, O.; THOMAS, E. Focus on therapeutic peptides and their delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 675, 125555, 2025. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125555.

SHARMA, K. et al. Peptide-based drug discovery: current status and recent advances. *Drug Discovery Today*, v. 28, n. 2, 2023.

SHARMA, D.; DHIMAN, I.; DAS, S.; DAS, D. K.; PRAMANIK, D. D.; DASH, S. K.; PRAMANIK, A. Recent advances in therapeutic peptides: innovations and applications in treating infections and diseases. *ACS Omega*, v. 10, n. 17, p. 17087-17107, 2025. DOI: 10.1021/acsomega.5c02077.

STEIN GOLD, L.; EYERICH, K.; MEROLA, J. F.; TORRES, J.; COATES, L. C.; ALLEGRETTI, J. R. Oral peptide therapeutics as an emerging treatment modality in immune-mediated inflammatory diseases: a narrative review. *Advances in Therapy*, v. 42, n. 7, p. 3158-3172, 2025. DOI: 10.1007/s12325-025-03213-8.



TUCKER, T. J. et al. A series of novel, highly potent, and orally bioavailable next-generation tricyclic peptide PCSK9 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 64, n. 22, p. 16770-16800, 2021. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01599.

VENEZIANI, A. C.; GONZALEZ-OCHOA, E.; OZA, A. M. Emerging peptide therapeutics for the treatment of ovarian cancer. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, v. 28, n. 2, p. 129-144, 2023. DOI: 10.1080/14728214.2023.2218643.

WANG, L.; WANG, N.; ZHANG, W.; CHENG, X.; YAN, Z.; SHAO, G.; WANG, X.; WANG, R.; FU, C. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, n. 1, p. 48, 2022. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4.

WANG, M.; LIU, J.; XIA, M.; YIN, L.; ZHANG, L.; LIU, X.; CHENG, Y. Peptide-drug conjugates: a new paradigm for targeted cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 265, 116119, 2024. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.116119.

WIJEWARDHANE, P. R.; SMITH, K.; FINE, J.; BOTHE, J. R.; WUELFING, P.; LIU, Y.; CHOPRA, G. Recurrent neural networks predict future peptide aggregation for drug development. *Molecular Pharmaceutics*, v. 22, n. 11, p. 6552-6560, 2025. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00314.

WOELFLE, J.; KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I.; STRASBURGER, C. J.; PITTRROW, D. B.; PAUSCH, C.; SCHNABEL, D. First 100 patients receiving long-acting growth hormone therapy: real-world evaluation from INSIGHTS-GHT registry. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 20, n. 1, p. 372, 2025. DOI: 10.1186/s13023-025-03898-8.

XIAO, W.; JIANG, W.; CHEN, Z.; HUANG, Y.; MAO, J.; ZHENG, W.; HU, Y.; SHI, J. Advance in peptide-based drug development: delivery platforms, therapeutics and vaccines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, n. 1, p. 74, 2025. DOI: 10.1038/s41392-024-02107-5.

ZHENG, B. et al. Therapeutic peptides: recent advances in discovery, synthesis, and clinical applications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, 2025.