REVISTA DE ENSINO E SAÚDE NA AMAZÔNIA

# EDUCAÇÃO MÉDICA, RELAÇÕES ÉTNICO-RACIAIS E POVOS ORIGINÁRIOS NA AMAZÔNIA: ANÁLISE DOCUMENTAL DE UMA MATRIZ CURRICULAR ORIENTADA POR METODOLOGIAS ATIVAS

# MEDICAL EDUCATION, ETHNIC-RACIAL RELATIONS, AND INDIGENOUS PEOPLES IN THE AMAZON: DOCUMENTARY ANALYSIS OF A CURRICULAR MATRIX GUIDED BY ACTIVE LEARNING METHODOLOGIES

Rafaela Almeida Barboza[1]; Arthur Rocha Mesquista Campos de Lima[1], Cleyciane Cardoso de Sales[1], Jeferson de Oliveira Salvi[2]

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A formação médica contemporânea exige currículos capazes de integrar competência técnico-científica, responsabilidade social, equidade, diversidade sociocultural e compromisso com populações historicamente vulnerabilizadas. No Brasil, os marcos legais relacionados à educação das relações étnico-raciais, à valorização da história e cultura afro-brasileira e indígena e às Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Medicina reforçam a necessidade de inserção longitudinal desses temas na graduação. OBJETIVO: Analisar a inserção das relações étnico-raciais e dos povos originários em uma matriz curricular de Medicina orientada por metodologias ativas, no contexto amazônico. **METODOLOGIA:** Trata-se de pesquisa qualitativa, documental e descritivo-analítica, realizada a partir da análise da matriz curricular, planos de ensino, componentes de flexibilização, eixos comunitários e cadernos tutoriais estruturados em *Problem-Based Learning* do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os achados indicam que os temas analisados não se restringem a componentes isolados, mas aparecem distribuídos em conteúdos formais, cenários comunitários, metodologias ativas, narrativas clínicas, projetos extensionistas e produções acadêmicas. A organização curricular favorece abordagem precoce, longitudinal, interdisciplinar e contextualizada, articulando território, vulnerabilidade social, diversidade cultural e compromisso ético-político com a equidade em saúde. **CONCLUSÃO:** A matriz analisada apresenta potencial para fortalecer uma formação médica socialmente responsiva, antirracista e intercultural. Contudo, a efetividade desse potencial depende de mediação docente qualificada, sustentação institucional e avaliação contínua das experiências formativas.

[1]Acadêmicos do segundo período do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná (FAMEJIPA).

[2] 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.

**PALAVRAS-CHAVE:** Educação médica; Relações étnico-raciais; Povos originários; Metodologias ativas; Currículo médico.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Contemporary medical education requires curricula capable of integrating technical-scientific competence, social responsibility, equity, sociocultural diversity, and commitment to historically vulnerable populations. In Brazil, legal frameworks related to ethnic-racial education, the appreciation of Afro-Brazilian and Indigenous history and culture, and the National Curriculum Guidelines for medical education reinforce the need for the longitudinal inclusion of these themes in undergraduate training. **OBJECTIVE:** To analyze the inclusion of ethnic-racial relations and Indigenous peoples in a medical curriculum guided by active learning methodologies in the Amazon context**. METHODOLOGY:** This is a qualitative, documentary, and descriptive-analytical study based on the analysis of the curriculum matrix, teaching plans, curricular flexibility components, community-based axes, and tutorial notebooks structured in *Problem-Based Learning* from the medical course of the Faculdade de Medicina de Ji-Paraná. **RESULTS AND DISCUSSION:** The findings indicate that the analyzed themes are not restricted to isolated curricular components but are distributed across formal content, community settings, active learning methodologies, clinical narratives, extension projects, and academic productions. The curricular organization favors an early, longitudinal, interdisciplinary, and contextualized approach, articulating territory, social vulnerability, cultural diversity, and ethical-political commitment to health equity. **CONCLUSION:** The analyzed curriculum has the potential to strengthen socially responsive, anti-racist, and intercultural medical education. However, the effectiveness of this potential depends on qualified faculty mediation, institutional support, and continuous evaluation of formative experiences.

**KEYWORDS:** Medical education; Ethnic-racial relations; Indigenous peoples; Active learning methodologies; Medical curriculum.

## 1. INTRODUÇÃO

A formação médica contemporânea tem sido progressivamente convocada a superar modelos curriculares centrados exclusivamente na transmissão de conteúdos biomédicos e na fragmentação disciplinar do conhecimento. Em contextos marcados por desigualdades sociais, raciais, territoriais e culturais, formar médicos exige não apenas domínio técnico-científico, mas também responsabilidade social, sensibilidade ética, competência cultural e capacidade de compreender o processo saúde-doença em sua relação com os determinantes sociais, históricos e coletivos da vida. Essa exigência torna-se ainda mais evidente em regiões como a Amazônia, nas quais a diversidade sociocultural, a presença de povos originários, comunidades tradicionais, populações negras, quilombolas, ribeirinhas e migrantes impõe desafios específicos à formação e à prática médica (SANTOS, J. S. et al., 2025; SANTOS, L. et al., 2025).

No Brasil, a educação das relações étnico-raciais e o reconhecimento da história, da cultura e dos saberes dos povos originários constituem dimensões fundamentais para a construção de currículos comprometidos com equidade, diversidade e justiça social. Esse compromisso foi fortalecido por marcos legais importantes, como a Lei nº 10.639/2003, que tornou obrigatório o ensino de História e Cultura Afro-Brasileira, a Lei nº 11.645/2008, que ampliou essa exigência para incluir a História e Cultura Indígena, e a Resolução CNE/CP nº 1/2004, que instituiu as Diretrizes Curriculares Nacionais para a Educação das Relações Étnico-Raciais. Esses dispositivos legais reconhecem que o enfrentamento do racismo, da invisibilização histórica e da exclusão sociocultural deve atravessar os processos educacionais de maneira sistemática, crítica e institucionalizada (BRASIL, 2003; BRASIL, 2004; BRASIL, 2008).

Na formação médica, tais diretrizes assumem relevância particular, uma vez que as desigualdades étnico-raciais e socioterritoriais repercutem diretamente no acesso aos serviços, na qualidade do cuidado, na relação profissional-paciente, na adesão terapêutica, na produção de sofrimento e nos desfechos em saúde. O racismo institucional, a desconsideração de saberes tradicionais, a baixa valorização da diversidade cultural e a abordagem insuficiente das especificidades dos povos originários e de outros grupos historicamente vulnerabilizados podem comprometer a

integralidade do cuidado e reproduzir desigualdades no interior dos próprios serviços de saúde (CABRAL; CYRINO, 2022; SOUZA et al., 2024; DANTAS et al., 2025).

As Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Medicina reforçam a necessidade de formar profissionais generalistas, humanistas, críticos, reflexivos e comprometidos com as necessidades sociais de saúde. A atualização normativa de 2025 fortalece ainda mais a centralidade da integração curricular, da inserção precoce em cenários de prática, da formação por competências, da valorização da diversidade humana, da atenção às populações historicamente negligenciadas e da articulação entre ensino, serviço e comunidade. Nesse sentido, a inserção das relações étnico-raciais e dos povos originários no currículo médico não deve ser compreendida como conteúdo acessório, complementar ou eventual, mas como componente estruturante da formação ética, clínica, comunitária e socialmente responsável (BRASIL, 2025; OLIVEIRA et al., 2026).

Apesar dos avanços normativos, permanece o desafio de transformar diretrizes legais em experiências formativas concretas. Em currículos tradicionais, organizados de forma disciplinar e compartimentalizada, temas como racismo institucional, saúde da população negra, interculturalidade, cosmovisões indígenas, saberes tradicionais, territorialização do cuidado e vulnerabilidades socioculturais tendem a aparecer de maneira pontual, muitas vezes restritos a aulas isoladas, eventos comemorativos ou atividades desconectadas dos conteúdos clínicos e biomédicos. Essa fragmentação dificulta que o estudante compreenda tais dimensões como parte constitutiva do raciocínio médico, da tomada de decisão clínica e da produção do cuidado integral (CABRAL; CYRINO, 2022; VIEIRA et al., 2025).

Em contraposição, matrizes curriculares orientadas por metodologias ativas apresentam potencial para favorecer abordagens mais precoces, longitudinais, integradas e contextualizadas. Estratégias como *Problem-Based Learning* (PBL), *Team-Based Learning* (TBL), *Case-Based Learning* (CBL), aprendizagem baseada em projetos, sala de aula invertida, discussões tutoriais e atividades extensionistas permitem que temas sociais, culturais, éticos e territoriais sejam incorporados às situações-problema, aos cenários comunitários e às narrativas clínicas. Dessa forma, a diversidade sociocultural deixa de ocupar posição periférica e passa a compor o

próprio núcleo da aprendizagem médica (BINDA et al., 2025; BROUGHTON-JONES et al., 2024; MOUHAB et al., 2024; DIAS; GOMES, 2025; SANTOS; ALVES, 2025).

No contexto amazônico, essa discussão assume especial relevância. A formação médica desenvolvida em territórios amazônicos precisa dialogar com realidades marcadas por distâncias geográficas, barreiras de acesso, desigualdades socioeconômicas, pluralidade cultural e presença histórica de povos originários e comunidades tradicionais. Nesse cenário, a responsabilidade social da escola médica implica formar profissionais capazes de reconhecer a complexidade do território, respeitar diferentes formas de produção de vida e cuidado, compreender as iniquidades em saúde e atuar de modo ético, crítico e comprometido com a equidade (SANTOS, J. S. et al., 2025; SANTOS, L. et al., 2025).

A Faculdade de Medicina de Ji-Paraná insere-se nesse contexto regional e formativo, buscando articular metodologias ativas, cenários de prática, eixos comunitários, flexibilização curricular e experiências extensionistas ao desenvolvimento de competências médicas alinhadas às necessidades do território. A análise de sua matriz curricular permite compreender de que modo temas relacionados às relações étnico-raciais, aos povos originários, à diversidade e à inclusão são incorporados ao percurso formativo, seja por meio de conteúdos formais, narrativas pedagógicas, cadernos tutoriais, atividades comunitárias ou projetos acadêmicos e extensionistas.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar a inserção das relações étnico-raciais e dos povos originários em uma matriz curricular de Medicina orientada por metodologias ativas, no contexto amazônico, a partir da análise documental do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná. Busca-se compreender as potencialidades dessa organização curricular para a construção de uma formação médica precoce, longitudinal, interdisciplinar, antirracista, intercultural e socialmente responsiva, bem como refletir sobre os desafios relacionados à mediação docente, à institucionalização pedagógica e à consolidação de experiências formativas comprometidas com a equidade em saúde.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo, de natureza documental e caráter descritivo-analítico, desenvolvido com o objetivo de analisar a inserção das relações étnico-raciais e dos povos originários em uma matriz curricular de Medicina orientada por metodologias ativas, no contexto amazônico.

O campo de análise correspondeu ao curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Ji-Paraná, instituição localizada na região amazônica ocidental brasileira. A escolha do campo justificou-se pela organização curricular orientada por metodologias ativas de ensino-aprendizagem, pela inserção precoce dos estudantes em cenários de prática e pela presença de componentes curriculares, eixos comunitários, atividades extensionistas e narrativas pedagógicas relacionadas à diversidade sociocultural, ao território, à equidade em saúde e às populações historicamente vulnerabilizadas.

Foram analisados documentos institucionais e pedagógicos vinculados ao percurso formativo do curso, incluindo matriz curricular, planos de ensino, componentes de flexibilização, eixos comunitários, cadernos tutoriais estruturados em *Problem-Based Learning* (PBL), registros de atividades extensionistas e produções acadêmicas relacionadas às relações étnico-raciais, aos povos originários, à diversidade, à inclusão, à interculturalidade e à responsabilidade social na formação médica.

Também foram considerados documentos normativos e referenciais teóricos relacionados à educação das relações étnico-raciais, à valorização da história e cultura afro-brasileira e indígena, às Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Medicina, às metodologias ativas, à formação médica antirracista, à interculturalidade, à equidade em saúde e à responsabilidade social das escolas médicas.

A seleção dos documentos institucionais foi orientada pela pertinência temática em relação ao objetivo do estudo. Foram incluídos materiais que permitissem identificar conteúdos, estratégias pedagógicas, narrativas clínicas, cenários de prática, atividades extensionistas ou produções acadêmicas relacionadas a pelo menos um dos seguintes eixos: relações étnico-raciais; povos originários; saúde indígena; população negra; diversidade sociocultural; racismo; xenofobia;

interculturalidade; saberes tradicionais; territorialização do cuidado; vulnerabilidade social; inclusão; equidade em saúde; e responsabilidade social na formação médica.

Foram excluídos documentos que não apresentavam relação direta com os objetivos do estudo, materiais administrativos sem conteúdo pedagógico ou curricular, registros incompletos e documentos que não permitiam identificar sua vinculação ao percurso formativo do curso.

A coleta dos dados ocorreu por meio de leitura exploratória, seletiva e interpretativa dos documentos. Inicialmente, realizou-se a identificação dos materiais institucionais e normativos pertinentes. Em seguida, procedeu-se à leitura dos documentos selecionados, com destaque para trechos que evidenciassem a presença formal ou transversal dos temas analisados. Posteriormente, os dados foram organizados em categorias temáticas, considerando sua recorrência, localização curricular, estratégia pedagógica associada e potencial formativo.

A análise foi realizada de forma qualitativa, documental e interpretativa, buscando compreender não apenas a presença explícita dos temas no currículo, mas também sua articulação com metodologias ativas, cenários comunitários, narrativas PBL, flexibilização curricular e práticas extensionistas. Dessa forma, a análise procurou identificar se as relações étnico-raciais e os povos originários apareciam como conteúdos isolados ou se estavam integrados de maneira precoce, longitudinal, interdisciplinar e contextualizada ao processo de formação médica.

A partir da leitura e organização do material, os achados foram agrupados em cinco categorias analíticas: marcos normativos, responsabilidade social e currículo médico; inserção curricular das relações étnico-raciais e dos povos originários; metodologias ativas, PBL e construção de narrativas socioculturais; extensão, território e formação médica socialmente responsiva; e mediação docente, institucionalização e desafios para consolidação curricular.

Por se tratar de estudo documental, baseado em fontes institucionais, normativas e bibliográficas, sem participação direta de seres humanos, entrevistas, aplicação de questionários ou coleta de dados pessoais identificáveis, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## 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 β pancreáticas no diabetes mellitus tipo 2. A compreensão das transições conformacionais que levam à formação de estruturas ricas em folhas β 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, π-π, 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 predizer 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 β 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 αIIbβ3, 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, predizer 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 predizer 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 predizer 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 predizer 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 predizer 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 (Lonapegsomatropina, 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 | Macrociclização e otimização conformacional | Elevada afinidade pelo alvo e potencial biodisponibilidade oral | Desenvolvimento clínico |
| | Receptor IL-23 | Psoríase e doenças | Otimização molecular | Bloqueio seletivo da via | Desenvolvimento clínico |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Icotrokinra | | inflamatórias imunomediadas | para administração oral | IL-23/Th17 com potencial melhora da adesão terapêutica | |
| Peptide-Drug Conjugates (PDCs) | Receptores tumorais específicos | Oncologia | Conjugação peptídeo-fármaco | 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 insulinotrópico 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, macrociclização, 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 β 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. Ensaios 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

BINDA, D. D. et al. Anti-racism curricula in undergraduate medical education: a scoping review. **Medical Science Educator**, [S. l.], 2025. Disponível em: PubMed. Acesso em: 16 abr. 2026.

BRASIL. **Lei nº 10.639, de 9 de janeiro de 2003**. Altera a Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996, para incluir no currículo oficial da Rede de Ensino a obrigatoriedade da temática "História e Cultura Afro-Brasileira". Brasília, DF: Presidência da República, 2003. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.639.htm. Acesso em: 16 abr. 2026.

BRASIL. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. **Resolução CNE/CP nº 1, de 17 de junho de 2004**. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais para a Educação das Relações Étnico-Raciais e para o Ensino de História e Cultura Afro-Brasileira e Africana. Brasília, DF: Ministério da Educação, 2004. Disponível em: https://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/res012004.pdf. Acesso em: 16 abr. 2026.

BRASIL. **Lei nº 11.645, de 10 de março de 2008**. Altera a Lei nº 9.394, de 20 de dezembro de 1996, modificada pela Lei nº 10.639, de 9 de janeiro de 2003, para incluir no currículo oficial da rede de ensino a obrigatoriedade da temática "História e Cultura Afro-Brasileira e Indígena". Brasília, DF: Presidência da República, 2008. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/l11645.htm. Acesso em: 16 abr. 2026.

BRASIL. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. **Resolução CNE/CES nº 3, de 30 de setembro de 2025**. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Brasília, DF: Ministério da Educação, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/mec/pt-br/cne/2025/outubro-2025/rces003_25.pdf. Acesso em: 16 abr. 2026.

BROUGHTON-JONES, H. et al. Equity and justice in medical education: mapping a longitudinal antiracism, diversity, equity, and inclusion curriculum. **BMC Medical Education**, [S. l.], v. 24, 2024. Disponível em: PubMed Central. Acesso em: 16 abr. 2026.

CABRAL, M. P. G.; CYRINO, E. G. Educação médica, raça e saúde: o que falta para a construção de um currículo antirracista? **Revista Brasileira de Educação Médica**, Brasília, v. 46, n. 3, 2022. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

DANTAS, M. P. et al. Percepção de estudantes de Medicina sobre o acesso à educação étnico-racial na formação médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Brasília, v. 49, n. 3, e101, 2025. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

DIAS, C. M.; GOMES, D. G. Aprendizagem baseada em problemas e as habilidades do século XXI: revisão sistemática. **Educação em Revista**, Belo Horizonte, v. 41, 2025. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

MOUHAB, A. et al. Racial biases in clinical practice and medical education: a scoping review. **BMC Medical Education**, [S. l.], v. 24, 2024. Disponível em: BMC Medical Education. Acesso em: 16 abr. 2026.

OLIVEIRA, S. S. et al. Novas Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de graduação em Medicina de 2025: um convite para a transformação da educação médica no Brasil. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Brasília, v. 50, n. 1, 2026. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

SANTOS, J. S. et al. A formação em medicina na Amazônia: experiências de movimentos estudantis para uma educação anticolonial e popular. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 147, 2025. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

SANTOS, L. et al. Abordagens e percepções das iniquidades em saúde na formação médica: uma revisão de escopo. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Brasília, v. 49, n. 2, e079, 2025. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

SANTOS, R. L.; ALVES, M. D. F. Práticas pedagógicas criativas e inclusivas no curso de graduação em medicina. **Educação e Pesquisa**, São Paulo, v. 51, 2025. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

SOUZA, D. H. et al. Saúde da população negra na formação em saúde: perspectivas rumo à equidade racial. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, 2024. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.

VIEIRA, L. et al. Decolonizando a formação médica: análise das Diretrizes Curriculares Nacionais de 2014. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Brasília, v. 49, n. 3, e121, 2025. Disponível em: SciELO. Acesso em: 16 abr. 2026.