

PEPTÍDEOS BIOATIVOS E REGULAÇÃO DO METABOLISMO ENERGÉTICO: EVIDÊNCIAS SOBRE CONTROLE DO PESO E SENSIBILIDADE À INSULINA - REVISÃO SISTEMÁTICA

Bioactive Peptides and Regulation of Energy Metabolism: Evidence on Weight Control and Insulin Sensitivity - A Systematic Review

Bruno Sander

E-mail correspondente: brunosander@hotmail.com

Data de publicação: 19 de Junho de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060205>

RESUMO

A obesidade, a resistência à insulina e as alterações do metabolismo energético representam importantes desafios para a saúde pública, em razão de sua associação com diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, inflamação crônica de baixo grau e maior risco cardiometabólico. Nesse contexto, os peptídeos bioativos têm despertado crescente interesse científico por sua capacidade de modular vias relacionadas à saciedade, homeostase glicêmica, sinalização insulínica, inflamação metabólica, gasto energético e oxidação de substratos. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências disponíveis sobre peptídeos bioativos e sua relação com o controle do peso corporal e a sensibilidade à insulina. Foram incluídos 45 estudos, abrangendo revisões, estudos *in vitro*, modelos pré-clínicos, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. Os estudos foram organizados em seis eixos temáticos: peptídeos bioativos alimentares, peptídeos intestinais reguladores de saciedade, análogos da amilina, agonistas de GLP-1, agonistas duplos e triagonistas incretínicos e peptídeos mitocondriais/metabólicos. Os resultados indicaram que peptídeos alimentares derivados de soja, ovo, leite, quinoa, peixe e macroalgas apresentam potencial glucorregulador, especialmente por inibição de DPP-IV, modulação de enzimas digestivas, melhora da sinalização da insulina e redução da inflamação metabólica. Entretanto, essas evidências ainda são predominantemente experimentais. Em contraste, os agonistas de GLP-1, tirzepatida, retatrutida, pramlintida, PYY3-36 e oxintomodulina apresentaram maior robustez clínica, com efeitos sobre redução ponderal, saciedade, controle glicêmico e gasto energético. Peptídeos como MOTS-c e adropina ampliaram a compreensão dos mecanismos relacionados à flexibilidade metabólica e à função mitocondrial. Conclui-se que os peptídeos bioativos representam uma plataforma promissora para a regulação do metabolismo energético, com aplicações que vão da nutrição funcional à farmacologia metabólica avançada.

Palavras-chave: peptídeos bioativos; metabolismo energético; obesidade; resistência à insulina.

ABSTRACT

Obesity, insulin resistance, and disturbances in energy metabolism are major public health challenges due to their association with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic low-grade inflammation, and increased cardiometabolic risk. In this context, bioactive peptides have attracted growing scientific interest because of their ability to modulate pathways related to satiety, glycemic homeostasis, insulin signaling, metabolic inflammation, energy expenditure, and substrate oxidation. This systematic review aimed to analyze the available evidence on bioactive peptides and their relationship with body weight control and insulin sensitivity. A total of 45 studies were included, comprising reviews, in vitro studies, preclinical models, observational studies, and randomized clinical trials. The studies were organized into six thematic axes: food-derived bioactive peptides, intestinal peptides involved in satiety regulation, amylin analogs, GLP-1 receptor agonists, dual and triple incretin agonists, and mitochondrial/metabolic peptides. The findings indicated that food-derived

peptides from soy, egg, milk, quinoa, fish, and macroalgae show glucoregulatory potential, mainly through DPP-IV inhibition, modulation of digestive enzymes, improvement of insulin signaling, and reduction of metabolic inflammation. However, these data remain predominantly experimental. In contrast, GLP-1 receptor agonists, tirzepatide, retatrutide, pramlintide, PYY3-36, and oxyntomodulin showed stronger clinical evidence, with effects on body weight reduction, satiety, glycemic control, and energy expenditure. Peptides such as MOTS-c and adropin expanded the understanding of mechanisms related to metabolic flexibility and mitochondrial function. In conclusion, bioactive peptides represent a promising platform for regulating energy metabolism, with applications ranging from functional nutrition to advanced metabolic pharmacology.

Keywords: bioactive peptides; energy metabolism; obesity; insulin resistance.

INTRODUÇÃO

A obesidade, a resistência à insulina e as alterações do metabolismo energético constituem um dos principais desafios contemporâneos da saúde pública, em razão de sua associação direta com diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, doença hepática gordurosa metabólica, dislipidemias, inflamação crônica de baixo grau e aumento do risco cardiovascular. Nesse cenário, o controle do peso corporal e a

melhora da sensibilidade à insulina não dependem apenas da restrição calórica, mas de uma complexa interação entre ingestão alimentar, gasto energético, sinalização hormonal, microbiota intestinal, tecido adiposo, músculo esquelético, fígado, eixo intestino-cérebro e função mitocondrial. A compreensão desses mecanismos tem impulsionado o estudo de moléculas bioativas capazes de modular vias metabólicas específicas,

entre as quais os peptídeos bioativos têm recebido destaque crescente.

Os peptídeos bioativos são sequências curtas de aminoácidos, geralmente liberadas a partir da hidrólise de proteínas alimentares, processos digestivos, fermentação, metabolismo endógeno ou desenvolvimento farmacológico, capazes de exercer efeitos fisiológicos específicos sobre sistemas orgânicos. Diferentes estudos têm demonstrado que esses compostos podem apresentar propriedades antidiabéticas, antiobesidade, antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas e moduladoras do metabolismo lipídico e glicêmico (1–3). No contexto metabólico, os peptídeos bioativos podem atuar por múltiplos mecanismos, incluindo inibição da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), modulação das enzimas α -amilase e α -glicosidase, estímulo à secreção de incretinas, melhora da sinalização da insulina, ativação de vias como Akt e AMPK, redução da inflamação no tecido adiposo e influência sobre saciedade e ingestão energética (1,2,4,17,20).

Entre as fontes alimentares investigadas, destacam-se peptídeos derivados de soja, ovo, leite, quinoa, peixe, macroalgas e hidrolisados proteicos. Peptídeos obtidos da soja

germinada demonstraram potencial antidiabético por meio da inibição de DPP-IV, α -amilase e α -glicosidase, sugerindo efeito sobre o controle glicêmico pós-prandial e sobre o eixo incretínico (4). Da mesma forma, hidrolisados e peptídeos derivados da clara do ovo têm sido associados à melhora da resistência à insulina em modelos celulares e animais, com efeitos sobre vias inflamatórias, sinalização da insulina e ativação da proteína Akt (5–7). Estudos pré-clínicos também indicam que peptídeos derivados da α -lactoalbumina bovina podem reduzir inflamação do tecido adiposo e resistência insulínica em modelos alimentados com dieta hiperlipídica (8). Esses achados reforçam o interesse científico nos peptídeos alimentares como componentes funcionais capazes de modular distúrbios metabólicos associados ao excesso de peso.

Além dos peptídeos alimentares, há crescente interesse em peptídeos endógenos e hormônios peptídicos envolvidos na regulação da saciedade, do balanço energético e da homeostase glicêmica. O peptídeo YY3-36, por exemplo, demonstrou capacidade de reduzir a ingestão alimentar em modelos fisiológicos e em indivíduos com obesidade, reforçando a importância do

eixo intestino-cérebro no controle do apetite (21,22). Alterações na liberação de PYY em indivíduos obesos também foram associadas à redução da saciedade, o que sugere que disfunções hormonais intestinais podem contribuir para a manutenção do excesso de peso (23). A oxintomodulina, outro peptídeo intestinal, demonstrou efeitos sobre redução do peso corporal, diminuição da ingestão energética, aumento do gasto energético e melhora glucorregulatória, indicando potencial terapêutico no tratamento da obesidade e de alterações glicêmicas (24–26). Estratégias combinadas envolvendo GLP-1, oxintomodulina e PYY também mostraram efeitos favoráveis sobre peso corporal e glicemia em indivíduos com obesidade, pré-diabetes ou diabetes tipo 2 (27).

A via da amilina também representa um eixo relevante na regulação do apetite e do peso corporal. A pramlintida, análogo sintético da amilina, foi avaliada em ensaios clínicos com indivíduos obesos, demonstrando redução progressiva do peso corporal e potencial para manutenção ponderal quando associada a intervenções de estilo de vida (28,29). Além disso, combinações neuro-hormonais, como pramlintida associada à metreleptina, demonstraram ampliar a perda de peso, sugerindo que a

abordagem terapêutica baseada em múltiplos sinais peptídicos pode oferecer benefícios metabólicos superiores aos obtidos por estratégias isoladas (30). Esses achados antecipam uma tendência observada nas terapias metabólicas modernas: o desenvolvimento de fármacos peptídicos que atuam simultaneamente em diferentes vias hormonais relacionadas à saciedade, secreção de insulina, gasto energético e metabolismo de substratos.

Entre as terapias peptídicas com maior robustez clínica, destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). A liraglutida 3,0 mg demonstrou eficácia na redução do peso corporal em adultos com sobrepeso ou obesidade, incluindo indivíduos com diabetes tipo 2 e pacientes em uso de insulina basal, associando perda ponderal à melhora de parâmetros glicêmicos (31–33). Posteriormente, a semaglutida 2,4 mg consolidou evidências clínicas ainda mais expressivas, com ensaios da série STEP demonstrando perda de peso clinicamente significativa, melhora glicêmica, benefício em associação à terapia comportamental intensiva, manutenção ponderal com tratamento continuado e efeitos sustentados por até dois anos (34–38). Esses resultados posicionam os

agonistas de GLP-1 como uma das classes mais relevantes na interface entre tratamento da obesidade, controle glicêmico e melhora do risco metabólico.

A evolução farmacológica dos peptídeos metabólicos também levou ao desenvolvimento de agonistas duplos e triagonistas, capazes de ativar simultaneamente receptores envolvidos na regulação energética. A tirzepatida, agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, demonstrou reduções expressivas do peso corporal em adultos com obesidade ou sobrepeso, bem como melhora de parâmetros glicêmicos em indivíduos com diabetes tipo 2 (39,40). Mais recentemente, a retatrutida, agonista dos receptores GLP-1, GIP e glucagon, apresentou resultados promissores em estudo fase 2, reforçando a hipótese de que o agonismo multi-hormonal pode ampliar os efeitos sobre perda ponderal, metabolismo energético e controle glicêmico (41). Esses achados indicam que o campo das terapias peptídicas tem avançado de intervenções isoladas para modelos integrados de regulação metabólica.

Outro eixo emergente envolve peptídeos mitocondriais e reguladores sistêmicos da homeostase energética, como MOTS-c e adropina. O MOTS-c,

peptídeo derivado da mitocôndria, demonstrou capacidade de promover homeostase metabólica, reduzir obesidade e melhorar resistência à insulina em modelos experimentais (42). Em humanos, níveis plasmáticos de MOTS-c foram associados à sensibilidade à insulina em indivíduos magros, embora essa relação pareça alterada em indivíduos obesos, sugerindo possível interferência do estado metabólico na sinalização desse peptídeo (43). A adropina, por sua vez, foi identificada como fator secretado relacionado à ingestão de macronutrientes, homeostase energética, metabolismo lipídico e preferência de oxidação de substratos no músculo esquelético (44,45). Esses peptídeos ampliam a compreensão do metabolismo energético para além do eixo gastrointestinal, incorporando mecanismos relacionados à função mitocondrial, flexibilidade metabólica e seleção de substratos energéticos.

Apesar do crescimento expressivo das evidências, o campo dos peptídeos bioativos e metabólicos ainda apresenta heterogeneidade metodológica importante. Enquanto os agonistas incretínicos e multiagonistas dispõem de ensaios clínicos randomizados multicêntricos com resultados consistentes, muitos peptídeos alimentares ainda são

investigados predominantemente em modelos *in vitro* e pré-clínicos. Essa diferença no nível de evidência dificulta a comparação direta entre intervenções, fontes peptídicas, mecanismos de ação e relevância clínica. Além disso, aspectos como biodisponibilidade, estabilidade gastrointestinal, dose efetiva, segurança em longo prazo, interação com dieta, impacto sobre microbiota intestinal e aplicabilidade em populações com obesidade, resistência à insulina ou diabetes tipo 2 ainda exigem investigação mais aprofundada.

Diante desse cenário, torna-se relevante sistematizar as evidências

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenvolvida com o objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre peptídeos bioativos e regulação do metabolismo energético, com ênfase nos efeitos sobre controle do peso corporal, sensibilidade à insulina, saciedade, gasto energético e homeostase glicêmica. A condução metodológica foi estruturada de acordo com os princípios gerais recomendados para revisões sistemáticas, priorizando transparência na estratégia de busca, definição prévia dos critérios de

disponíveis sobre peptídeos bioativos e regulação do metabolismo energético, considerando seus efeitos sobre controle do peso, sensibilidade à insulina, saciedade, gasto energético e homeostase glicêmica. Assim, esta revisão sistemática tem como objetivo analisar criticamente estudos sobre peptídeos bioativos alimentares, peptídeos gastrointestinais, análogos hormonais, agonistas incretínicos, multiagonistas e peptídeos mitocondriais, buscando compreender sua contribuição para o controle ponderal e para a melhora da sensibilidade à insulina em diferentes níveis de evidência.

elegibilidade, seleção criteriosa dos estudos e síntese qualitativa dos achados.

A questão norteadora foi formulada com base na seguinte pergunta: quais são as evidências disponíveis sobre a atuação de peptídeos bioativos, alimentares, gastrointestinais, hormonais, incretínicos, multiagonistas e mitocondriais na regulação do metabolismo energético, controle do peso corporal e sensibilidade à insulina? Para orientar a seleção dos estudos, considerou-se como população ou modelo de interesse indivíduos com

sobrepeso, obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica ou modelos experimentais relacionados a essas condições; como intervenção ou exposição, peptídeos bioativos alimentares, hidrolisados proteicos, peptídeos gastrointestinais, análogos de amilina, agonistas de GLP-1, agonistas duplos ou triagonistas incretínicos, MOTS-c e adropina; e como desfechos principais, alterações no peso corporal, ingestão alimentar, saciedade, gasto energético, sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, controle glicêmico, inflamação metabólica, sinalização insulínica e metabolismo de substratos.

A busca bibliográfica foi realizada em bases científicas reconhecidas, incluindo PubMed/MEDLINE, PubMed Central, ScienceDirect, SpringerLink, Wiley Online Library, Cambridge Core, Nature, The New England Journal of Medicine, The Lancet, JAMA Network, Diabetes Care, Cell Metabolism, Nutrients, Food Chemistry, Journal of Functional Foods, European Journal of Nutrition e International Journal of Molecular Sciences. Também foram consideradas páginas editoriais oficiais e registros com DOI quando disponíveis, a fim de garantir rastreabilidade dos estudos incluídos. A estratégia de busca

combinou descritores e termos livres em inglês relacionados ao tema, tais como: “bioactive peptides”, “food-derived peptides”, “energy metabolism”, “obesity”, “body weight”, “weight loss”, “insulin sensitivity”, “insulin resistance”, “type 2 diabetes”, “DPP-IV inhibitory peptides”, “GLP-1 receptor agonist”, “tirzepatide”, “semaglutide”, “liraglutide”, “oxyntomodulin”, “peptide YY”, “pramlintide”, “MOTS-c” e “adropin”. Esses termos foram combinados por operadores booleanos, especialmente “AND” e “OR”, para ampliar a sensibilidade da busca e, ao mesmo tempo, manter alinhamento direto com a pergunta de pesquisa.

Foram incluídos estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares, disponíveis em texto completo ou com informações bibliográficas completas, que abordassem diretamente a relação entre peptídeos bioativos e desfechos metabólicos associados ao controle do peso, sensibilidade à insulina, metabolismo energético ou homeostase glicêmica. Foram elegíveis revisões relevantes para fundamentação conceitual, estudos in vitro, estudos pré-clínicos em modelos animais, estudos observacionais em humanos, ensaios clínicos experimentais e ensaios clínicos randomizados. Considerando a natureza

translacional do tema, optou-se por incluir diferentes níveis de evidência, desde que houvesse coerência com os objetivos da revisão e rastreabilidade bibliográfica adequada.

Foram excluídos estudos sem relação direta com metabolismo energético, controle ponderal, sensibilidade à insulina ou regulação glicêmica; artigos sem identificação bibliográfica suficiente; publicações sem DOI, PMID, página editorial confiável ou dados mínimos de rastreabilidade; estudos duplicados; resumos de congressos sem artigo completo correspondente; publicações de opinião sem base empírica ou revisão estruturada; e estudos que abordavam peptídeos apenas de forma bioquímica isolada, sem conexão com os desfechos metabólicos investigados. Também foram excluídas referências cuja identificação não pôde ser confirmada de forma satisfatória durante a etapa de validação bibliográfica.

O processo de seleção ocorreu em etapas sucessivas. Inicialmente, os títulos e resumos foram avaliados quanto à pertinência temática. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram examinados em maior detalhe, considerando tipo de peptídeo avaliado, população ou modelo experimental,

desenho do estudo, desfechos metabólicos e contribuição para a pergunta da revisão. Após essa triagem, as referências foram submetidas à validação bibliográfica, observando-se título completo, autoria, ano de publicação, periódico, volume, número, páginas ou identificador eletrônico e DOI. Ao final, foram selecionados 45 estudos para compor a base da revisão, distribuídos entre evidências sobre peptídeos bioativos alimentares, peptídeos gastrointestinais reguladores de saciedade, análogos da amilina, agonistas de GLP-1, agonistas duplos e triagonistas incretínicos, além de peptídeos mitocondriais e reguladores da homeostase energética.

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, considerando as seguintes informações: autor e ano de publicação, país ou contexto do estudo, tipo de estudo, peptídeo ou classe peptídica avaliada, população ou modelo experimental, principais achados metabólicos e contribuição para a revisão sistemática. Para tornar a apresentação dos resultados mais adequada ao formato de publicação científica, os estudos foram posteriormente agrupados por eixo temático, evitando a apresentação de tabela excessivamente extensa no corpo do artigo. Assim, a síntese principal foi

organizada em seis categorias: peptídeos bioativos alimentares com ação glucorreguladora; peptídeos intestinais reguladores de saciedade e ingestão energética; análogos da amilina e estratégias neuro-hormonais; agonistas do receptor de GLP-1; agonistas duplos e triagonistas incretínicos; e peptídeos mitocondriais ou reguladores da homeostase energética.

A análise dos dados foi conduzida por síntese qualitativa e narrativa, considerando a heterogeneidade dos desenhos metodológicos, populações, modelos experimentais, intervenções e desfechos avaliados. Não foi realizada metanálise quantitativa, uma vez que os estudos incluídos apresentaram ampla diversidade quanto ao tipo de peptídeo, dose, via de administração, duração da intervenção, modelo biológico, parâmetros metabólicos mensurados e nível de evidência. A síntese dos achados buscou identificar convergências, limitações, mecanismos biológicos recorrentes e lacunas de conhecimento, especialmente em relação à translação das evidências pré-clínicas para a prática clínica.

Para fins de interpretação, os estudos foram classificados em três níveis principais de evidência. O primeiro nível

compreendeu ensaios clínicos randomizados e estudos clínicos com intervenção peptídica direta em humanos, especialmente aqueles envolvendo liraglutida, semaglutida, tirzepatida, retatrutida, pramlintida, oxintomodulina e PYY. O segundo nível incluiu estudos pré-clínicos e mecanísticos, particularmente aqueles com peptídeos derivados de alimentos, hidrolisados proteicos, MOTS-c e adropina. O terceiro nível contemplou revisões e estudos de suporte conceitual utilizados para contextualizar mecanismos de ação, como inibição de DPP-IV, modulação de enzimas digestivas, sinalização insulínica, atividade anti-inflamatória e regulação da saciedade.

Por se tratar de uma revisão sistemática baseada em dados secundários previamente publicados, sem coleta de informações individuais, intervenção em seres humanos ou uso de dados identificáveis, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os estudos incluídos foram devidamente referenciados, respeitando-se a integridade das fontes originais e a rastreabilidade científica das informações utilizadas.

RESULTADOS

A presente revisão sistemática incluiu 45 estudos que investigaram a relação entre peptídeos bioativos e regulação do metabolismo energético, com foco em controle do peso corporal, sensibilidade à insulina, saciedade, gasto energético e homeostase glicêmica. Os estudos selecionados abrangeram diferentes níveis de evidência, incluindo revisões de suporte conceitual, estudos *in vitro*, modelos pré-clínicos, estudos observacionais em humanos, ensaios clínicos experimentais e ensaios clínicos randomizados multicêntricos.

A análise dos estudos evidenciou ampla heterogeneidade quanto à origem dos peptídeos, ao desenho metodológico, às populações avaliadas e aos desfechos metabólicos investigados. Para melhor organização dos achados, os estudos foram agrupados em seis eixos temáticos: peptídeos bioativos alimentares com ação glucorreguladora; peptídeos intestinais reguladores de saciedade e ingestão energética; análogos da amilina e estratégias neuro-hormonais; agonistas do receptor de GLP-1; agonistas duplos e

triagonistas incretínicos; e peptídeos mitocondriais ou reguladores da homeostase energética.

Observou-se que os peptídeos bioativos alimentares corresponderam ao maior grupo de estudos incluídos, com predomínio de evidências experimentais e pré-clínicas. Esses estudos abordaram peptídeos derivados de soja, ovo, leite, quinoa, peixe, macroalgas e outros hidrolisados proteicos, com ênfase em mecanismos como inibição de DPP-IV, modulação de enzimas digestivas, melhora da sinalização insulínica e redução da inflamação metabólica (1–20). Por outro lado, os estudos envolvendo agonistas de GLP-1, tirzepatida, retatrutida, pramlintida, oxintomodulina e PYY apresentaram maior densidade de evidência clínica, especialmente quanto à redução ponderal, controle glicêmico e modulação da saciedade (21–41). Os peptídeos mitocondriais e metabólicos, representados principalmente por MOTSc e adropina, contribuíram para ampliar a compreensão sobre flexibilidade metabólica, oxidação de substratos e regulação sistêmica da homeostase energética (42–45).

Tabela 1 - Distribuição dos estudos incluídos segundo eixo temático e tipo predominante de evidência

Eixo temático	Estudos incluídos	Número de estudos	Tipo predominante de evidência	Peptídeos ou classes avaliadas	Principal contribuição
Peptídeos bioativos alimentares com ação glucorreguladora	1–20	20	Revisões, estudos in vitro e estudos pré-clínicos	Peptídeos derivados de soja, ovo, leite, quinoa, peixe, macroalgas e hidrolisados proteicos	Evidenciam potencial de modulação glicêmica por inibição de DPP-IV, melhora da sinalização da insulina e redução da inflamação metabólica.
Peptídeos intestinais reguladores de saciedade e ingestão energética	21–27	7	Estudos mecanísticos e clínicos experimentais	PYY3-36, oxintomodulina e combinação GLP-1/oxintomodulina/PYY	Demonstram ação sobre apetite, saciedade, ingestão energética, gasto energético e glicemia.
Análogos da amilina e estratégias neuro-hormonais	28–30	3	Ensaio clínico e estudos farmacológicos	Pramlintida e pramlintida/metreleptina	Reforçam a via da amilina como alvo peptídico relevante para redução e manutenção do peso corporal.
Agonistas do receptor de GLP-1	31–38	8	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	Liraglutida e semaglutida	Apresentam evidência clínica robusta para perda de peso, melhora glicêmica e manutenção ponderal.
Agonistas duplos e triagonistas incretínicos	39–41	3	Ensaio clínico randomizado e estudo fase 2	Tirzepatida e retatrutida	Evidenciam maior impacto metabólico por ativação simultânea de vias GIP, GLP-1 e glucagon.
Peptídeos mitocondriais e reguladores da homeostase energética	42–45	4	Estudos pré-clínicos, mecanísticos e observacionais	MOTS-c e adropina	Ampliam a compreensão dos peptídeos como reguladores da oxidação de substratos, sensibilidade à insulina e flexibilidade metabólica.

A distribuição dos estudos demonstrou que os peptídeos alimentares bioativos representam uma área de grande expansão científica, embora ainda marcada por predominância de estudos

experimentais. Nesse grupo, os estudos destacaram efeitos metabólicos promissores, especialmente em modelos de resistência à insulina, síndrome

metabólica e diabetes tipo 2. Os peptídeos derivados de ovo apresentaram papel relevante na modulação da sinalização insulínica, com efeitos sobre vias inflamatórias, Akt e AMPK (5–13). Peptídeos de origem vegetal, como soja e quinoa, mostraram potencial de inibição de enzimas relacionadas ao metabolismo glicêmico, como DPP-IV, α -amilase e α -glicosidase (3,4,16). Já os peptídeos derivados de leite, peixe e macroalgas contribuíram para reforçar o eixo de ação incretínica e digestiva, principalmente por meio de inibição de DPP-IV e modulação da secreção de GLP-1, GIP e insulina (14–20).

Nos estudos envolvendo peptídeos intestinais, os achados indicaram que PYY3-36 e oxintomodulina exercem efeitos relevantes sobre a ingestão alimentar, o gasto energético e a homeostase glicêmica. O PYY3-36 foi associado à redução da ingestão alimentar e ao aumento da saciedade, enquanto a oxintomodulina demonstrou efeito duplo, reduzindo a ingestão energética e aumentando o gasto energético em

indivíduos com sobrepeso ou obesidade (21–26). A combinação de GLP-1, oxintomodulina e PYY mostrou benefício simultâneo sobre peso corporal e glicemia, sugerindo que estratégias multi-hormonais podem mimetizar, em parte, respostas metabólicas associadas à sinalização intestinal integrada (27).

Os análogos da amilina, especialmente a pramlintida, demonstraram potencial para redução progressiva do peso corporal e manutenção da perda ponderal quando associados a intervenções de estilo de vida. A combinação pramlintida/metreleptina também apresentou maior efeito sobre perda de peso, indicando que abordagens neuro-hormonais combinadas podem ampliar respostas terapêuticas em indivíduos com obesidade (28–30). Esses achados reforçam que o controle do peso envolve múltiplas vias peptídicas relacionadas à saciedade, sinalização central e regulação neuroendócrina.

Entre os estudos clínicos com maior robustez, destacaram-se os agonistas do receptor de GLP-1. A liraglutida 3,0 mg apresentou eficácia na redução de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade, incluindo populações com diabetes tipo 2 e indivíduos em uso de insulina basal

(31–33). A semaglutida 2,4 mg demonstrou resultados ainda mais expressivos, com reduções clinicamente significativas do peso corporal, melhora do controle glicêmico, benefício em associação à terapia comportamental intensiva e manutenção dos efeitos em longo prazo quando o tratamento foi continuado (34–38). Esses estudos constituíram o eixo de evidência clínica mais consistente da revisão.

Os agonistas duplos e triagonistas incretínicos representaram uma evolução importante das terapias peptídicas. A tirzepatida, por ativar os receptores GIP e GLP-1, demonstrou reduções substanciais do peso corporal em adultos com obesidade ou sobrepeso, além de melhora glicêmica em indivíduos com diabetes tipo 2 (39,40). A retatrutida, agonista dos receptores GLP-1, GIP e glucagon, apresentou resultados promissores em estudo fase 2, sugerindo que a estimulação simultânea de múltiplos eixos hormonais pode

intensificar os efeitos sobre perda ponderal e metabolismo energético (41).

Por fim, os peptídeos mitocondriais e reguladores da homeostase energética acrescentaram uma dimensão mecânica relevante. O MOTS-c foi associado à melhora da homeostase metabólica, redução da resistência à insulina e proteção contra obesidade em modelos experimentais, enquanto estudos humanos observaram associação entre níveis plasmáticos de MOTS-c e sensibilidade à insulina em indivíduos magros (42,43). A adropina, por sua vez, foi relacionada à regulação da ingestão de macronutrientes, metabolismo lipídico e preferência de oxidação de substratos no músculo esquelético (44,45). Esses achados indicam que determinados peptídeos atuam não apenas na saciedade ou secreção hormonal, mas também em processos celulares relacionados à flexibilidade metabólica e ao uso de substratos energéticos.

Tabela 2 - Síntese dos principais mecanismos metabólicos identificados nos estudos incluídos

Mecanismo metabólico identificado	Peptídeos ou classes relacionados	Estudos relacionados	Desfechos metabólicos associados	Interpretação dos achados
Inibição de DPP-IV e modulação do eixo incretínico	Peptídeos de soja, leite, peixe, macroalgas, quinoa e hidrolisados proteicos	4,14–20	Potencial aumento da atividade incretínica, melhora da secreção de insulina e regulação	Representa um dos mecanismos mais frequentes nos peptídeos alimentares, embora ainda com

			glicêmica	predomínio de evidências in vitro e pré-clínicas.
Modulação de enzimas digestivas envolvidas no metabolismo de carboidratos	Peptídeos de soja e quinoa	4,16	Inibição de α -amilase e α -glicosidase, com possível redução da resposta glicêmica pós-prandial	Sugere potencial aplicação de peptídeos alimentares no controle glicêmico associado à digestão e absorção de carboidratos.
Melhora da sinalização da insulina em tecidos metabólicos	Peptídeos derivados da clara do ovo, IRW e hidrolisados proteicos	5–13	Aumento da sinalização via Akt e AMPK, melhora da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina	Demonstra efeito metabólico direto em músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, especialmente em modelos de resistência à insulina.
Redução de inflamação metabólica	Peptídeos de ovo, leite e hidrolisados proteicos	6,8,10–13	Atenuação de alterações inflamatórias associadas à obesidade, tecido adiposo e síndrome metabólica	Reforça a relação entre ação anti-inflamatória dos peptídeos e melhora da sensibilidade insulínica.
Aumento da saciedade e redução da ingestão alimentar	PYY3-36, oxintomodulina, pramlintida, GLP-1 e terapias combinadas	21–31,34–41	Redução da ingestão energética, perda de peso e melhora do controle do apetite	Evidencia o papel do eixo intestino-cérebro e da sinalização neuroendócrina no controle ponderal.
Aumento do gasto energético e modulação do balanço energético	Oxintomodulina, retatrutida, adropina e MOTS-c	24–27,41–45	Elevação do gasto energético, regulação da oxidação de substratos e melhora da homeostase energética	Indica que alguns peptídeos atuam não apenas reduzindo ingestão, mas também modificando o metabolismo energético.
Melhora clínica do peso corporal e da glicemia	Liraglutida, semaglutida, tirzepatida e retatrutida	31–41	Perda ponderal significativa, redução de parâmetros glicêmicos e manutenção do peso em longo prazo	Constitui o conjunto de evidências clínicas mais robusto da revisão, com impacto direto em obesidade e diabetes tipo 2.
Regulação da flexibilidade metabólica e oxidação de substratos	MOTS-c e adropina	42–45	Melhora da resistência à insulina, metabolismo lipídico e preferência de oxidação de substratos no músculo	Amplia a compreensão dos peptídeos como mediadores sistêmicos da homeostase energética e função mitocondrial.

De forma geral, os resultados indicaram que os peptídeos bioativos atuam sobre múltiplos níveis da regulação metabólica. Os peptídeos alimentares demonstraram potencial principalmente por mecanismos

enzimáticos, anti-inflamatórios e de melhora da sinalização insulínica, embora a maior parte das evidências ainda esteja concentrada em estudos pré-clínicos ou in vitro. Já os peptídeos gastrointestinais, análogos hormonais e fármacos

peptídicos apresentaram evidências clínicas mais robustas, especialmente nos desfechos de redução de peso, controle glicêmico e modulação da saciedade.

A síntese dos achados sugere que os efeitos dos peptídeos bioativos sobre metabolismo energético e sensibilidade à insulina não ocorrem por mecanismo

único. Ao contrário, envolvem uma rede de ações integradas que inclui digestão e absorção de carboidratos, eixo incretínico, secreção de insulina, sinalização muscular e hepática, inflamação no tecido adiposo, saciedade, gasto energético, função mitocondrial e flexibilidade metabólica. Essa diversidade de mecanismos explica a relevância crescente dos peptídeos tanto como componentes funcionais de origem alimentar quanto como base para terapias farmacológicas modernas voltadas ao tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram que os peptídeos bioativos constituem uma classe ampla e heterogênea de moléculas com potencial relevante na regulação do metabolismo energético, no controle do peso corporal e na melhora da sensibilidade à insulina. A análise dos 45 estudos incluídos evidenciou que os peptídeos podem atuar por diferentes vias fisiológicas e moleculares, incluindo modulação do eixo incretínico, inibição de enzimas digestivas, melhora da sinalização insulínica, redução da inflamação metabólica, regulação da saciedade, aumento do gasto energético, controle da oxidação de substratos e influência sobre a função mitocondrial. Essa diversidade de mecanismos reforça a importância dos peptídeos como agentes metabólicos multifuncionais, tanto no campo da nutrição funcional quanto no desenvolvimento de terapias farmacológicas modernas.

Um dos principais achados desta revisão foi a distinção entre os níveis de evidência disponíveis para diferentes classes de peptídeos. Os peptídeos bioativos alimentares apresentaram predominância de estudos *in vitro*, pré-clínicos e revisões mecanísticas, enquanto os agonistas de GLP-1, agonistas duplos GIP/GLP-1 e

triagonistas incretínicos concentraram evidências clínicas mais robustas, especialmente por meio de ensaios clínicos randomizados multicêntricos (31–41). Essa diferença é relevante porque indica que, embora os peptídeos alimentares apresentem importante plausibilidade biológica, ainda existe distância translacional entre os achados experimentais e sua aplicação clínica direta em humanos. Em contrapartida, os fármacos peptídicos baseados em vias hormonais específicas já demonstram impacto clínico consistente na obesidade e no diabetes tipo 2.

Os peptídeos alimentares derivados de soja, ovo, leite, quinoa, peixe e macroalgas demonstraram mecanismos promissores relacionados ao controle glicêmico e à resistência à insulina. Entre os mecanismos mais recorrentes, destacou-se a inibição da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), enzima responsável pela degradação de incretinas como GLP-1 e GIP. A inibição dessa enzima pode contribuir para prolongar a atividade incretínica, favorecendo secreção de insulina dependente da glicose e melhora do controle glicêmico (4,14–20). Além disso, alguns peptídeos demonstraram capacidade de inibir α -amilase e α -glicosidase, sugerindo possível ação sobre a digestão e absorção

de carboidratos, com impacto potencial na glicemia pós-prandial (4,16). Esses achados aproximam os peptídeos alimentares de estratégias metabólicas já consolidadas no tratamento do diabetes, embora ainda seja necessário comprovar sua eficácia clínica em estudos humanos controlados.

Outro aspecto relevante foi a atuação de peptídeos alimentares sobre a sinalização da insulina em tecidos metabolicamente ativos. Estudos com peptídeos derivados da clara do ovo, incluindo hidrolisados proteicos e sequências específicas como IRW, indicaram melhora da tolerância à glicose, ativação de vias como Akt e AMPK e atenuação da resistência insulínica induzida por dieta hiperlipídica ou estímulos inflamatórios (5–13). A ativação da via Akt é particularmente relevante por sua relação com a captação de glicose mediada por insulina, enquanto AMPK atua como sensor energético celular, favorecendo oxidação de ácidos graxos, captação de glicose e equilíbrio energético. Assim, os resultados sugerem que certos peptídeos alimentares podem atuar não apenas na digestão de nutrientes ou no eixo incretínico, mas também em vias intracelulares diretamente relacionadas à sensibilidade insulínica.

A relação entre inflamação metabólica e resistência à insulina também apareceu como eixo importante nos estudos avaliados. A obesidade é frequentemente acompanhada por inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo, com participação de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e disfunção adipocitária. Estudos incluídos nesta revisão demonstraram que hidrolisados de clara do ovo e α -lactoalbumina bovina foram capazes de modular marcadores inflamatórios e melhorar a resistência insulínica em modelos experimentais (6,8,10–13). Essa observação é relevante porque reforça a hipótese de que parte dos efeitos metabólicos dos peptídeos bioativos pode decorrer da redução da inflamação sistêmica e tecidual, favorecendo melhora da resposta à insulina.

Apesar desses achados promissores, a extrapolação clínica dos peptídeos alimentares ainda deve ser feita com cautela. Grande parte dos estudos utiliza modelos celulares, digestão gastrointestinal simulada ou animais submetidos a dietas hiperlipídicas. Embora esses modelos sejam úteis para identificar mecanismos e selecionar candidatos bioativos, eles não reproduzem integralmente a

complexidade do metabolismo humano. Aspectos como biodisponibilidade, estabilidade gastrointestinal, absorção intestinal, metabolismo hepático, dose efetiva, matriz alimentar, interação com microbiota e segurança em longo prazo ainda representam limitações importantes. Portanto, os peptídeos alimentares devem ser interpretados, neste momento, como compostos com potencial funcional e translacional, mas ainda dependentes de maior validação clínica.

Em contraste, os peptídeos gastrointestinais e os fármacos peptídicos apresentaram evidências clínicas mais consistentes. O PYY3-36 demonstrou reduzir a ingestão alimentar e aumentar a saciedade, reforçando o papel do eixo intestino-cérebro na regulação do apetite (21,22). A menor liberação de PYY observada em indivíduos obesos sugere que alterações hormonais intestinais podem contribuir para prejuízos na percepção de saciedade e para a manutenção do balanço energético positivo (23). Esses achados indicam que a obesidade não deve ser compreendida apenas como resultado de ingestão calórica excessiva, mas como condição associada a alterações neuroendócrinas complexas que influenciam fome, saciedade, recompensa alimentar e gasto energético.

A oxintomodulina também se destacou por apresentar ação dupla sobre redução da ingestão energética e aumento do gasto energético (24,25). Esse perfil é particularmente relevante, pois grande parte das intervenções antiobesidade atua predominantemente por redução da ingestão alimentar. A possibilidade de modular simultaneamente apetite e gasto energético torna a oxintomodulina e estratégias relacionadas atrativas para o desenvolvimento de terapias metabólicas. Além disso, os efeitos gluco-regulatórios da oxintomodulina, inclusive independentes da perda ponderal, sugerem que seus benefícios podem envolver mecanismos diretos sobre secreção hormonal, sensibilidade à insulina e homeostase glicêmica (26). A combinação de GLP-1, oxintomodulina e PYY reforça a lógica de terapias multi-hormonais, capazes de reproduzir parcialmente a sinalização intestinal integrada observada após alterações alimentares ou intervenções metabólicas (27).

A via da amilina, representada pela pramlintida, mostrou contribuição importante para o controle ponderal. A pramlintida demonstrou reduzir progressivamente o peso corporal e favorecer manutenção da perda ponderal quando associada à intervenção

comportamental (28,29). A combinação pramlintida/metreleptina também sugeriu potencial de amplificação dos efeitos de perda de peso por meio de abordagem neuro-hormonal integrada (30). Esses achados indicam que a modulação da saciedade e do controle central da ingestão alimentar não depende exclusivamente do eixo GLP-1, mas pode envolver outros peptídeos anorexígenos com ação complementar.

Os agonistas do receptor de GLP-1 constituíram o grupo com maior consistência clínica na presente revisão. A liraglutida 3,0 mg demonstrou eficácia na redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, incluindo pacientes com diabetes tipo 2 e pacientes em uso de insulina basal (31–33). No entanto, os resultados mais expressivos foram observados nos estudos com semaglutida 2,4 mg, que demonstraram reduções clinicamente significativas de peso corporal, melhora de parâmetros glicêmicos, benefício adicional quando combinada à terapia comportamental intensiva e manutenção dos efeitos com tratamento continuado (34–38). Esses resultados reforçam o papel central do agonismo GLP-1 na terapêutica contemporânea da obesidade, especialmente por integrar efeitos sobre saciedade, esvaziamento gástrico,

secreção de insulina dependente da glicose e controle glicêmico.

A emergência de agonistas duplos e triagonistas representa uma das evoluções mais importantes do campo. A tirzepatida, agonista duplo GIP/GLP-1, apresentou reduções expressivas de peso corporal e melhora glicêmica em indivíduos com obesidade, com ou sem diabetes tipo 2 (39,40). A retatrutida, por sua vez, ao ativar receptores de GLP-1, GIP e glucagon, demonstrou resultados promissores em estudo fase 2, sugerindo que a estimulação simultânea de múltiplos receptores hormonais pode produzir maior impacto metabólico (41). Esses achados indicam uma mudança de paradigma: a terapêutica peptídica da obesidade está deixando de focar uma única via e avançando para intervenções integradas sobre saciedade, secreção de insulina, gasto energético e metabolismo hepático.

Entretanto, mesmo entre os fármacos peptídicos com evidência clínica robusta, permanecem questões relevantes. A manutenção dos efeitos parece depender da continuidade terapêutica, como observado nos estudos com semaglutida (37). Além disso, ainda são necessários dados de longo prazo sobre segurança, adesão, resposta

individual, manutenção da massa magra, efeitos cardiometabólicos ampliados e impacto após descontinuação. O custo, o acesso e a necessidade de acompanhamento clínico também são aspectos relevantes para a implementação dessas terapias em larga escala. Assim, embora os agonistas incretínicos representem avanço substancial, sua incorporação deve ser acompanhada por estratégias de monitoramento e manejo integral do paciente.

Os peptídeos mitocondriais e reguladores da homeostase energética, como MOTS-c e adropina, adicionam uma perspectiva inovadora à discussão. O MOTS-c demonstrou melhora da homeostase metabólica, redução da obesidade e atenuação da resistência à insulina em modelos experimentais (42). Em humanos, a associação entre MOTS-c plasmático e sensibilidade à insulina em indivíduos magros sugere relevância translacional, embora a ausência dessa associação em indivíduos obesos indique possível resistência, disfunção regulatória ou alteração do eixo mitocondrial em estados metabólicos comprometidos (43). A adropina, por sua vez, foi associada à homeostase energética, metabolismo lipídico e preferência de oxidação de substratos no músculo (44,45). Esses achados ampliam o campo dos peptídeos

metabólicos para além da regulação intestinal e hormonal clássica, incorporando mecanismos relacionados à função mitocondrial e à flexibilidade metabólica.

A integração dos resultados permite sugerir que os peptídeos bioativos exercem efeitos metabólicos por três grandes dimensões. A primeira envolve a dimensão digestiva e incretínica, caracterizada por inibição de DPP-IV, modulação da secreção de GLP-1/GIP e possível controle glicêmico pós-prandial. A segunda envolve a dimensão celular e inflamatória, marcada por melhora da sinalização insulínica, ativação de Akt/AMPK e redução da inflamação metabólica. A terceira envolve a dimensão neuroendócrina e energética, composta por efeitos sobre saciedade, ingestão alimentar, gasto energético, oxidação de substratos e função mitocondrial. Essa abordagem integrada ajuda a explicar por que os peptídeos podem apresentar efeitos simultâneos sobre peso corporal, glicemia e sensibilidade à insulina.

Uma contribuição relevante desta revisão é demonstrar que os peptídeos bioativos devem ser compreendidos dentro de um contínuo translacional. Em uma extremidade, encontram-se

peptídeos alimentares e hidrolisados proteicos com evidências predominantemente experimentais, mas alto potencial para desenvolvimento de alimentos funcionais, nutracêuticos ou compostos adjuvantes. Em outra extremidade, estão fármacos peptídicos já consolidados ou emergentes, como liraglutida, semaglutida, tirzepatida e retatrutida, com evidência clínica robusta e aplicação direta em obesidade e diabetes tipo 2. Entre esses polos, situam-se peptídeos gastrointestinais, análogos hormonais e peptídeos mitocondriais, que apresentam relevância tanto fisiológica quanto terapêutica.

As limitações desta revisão devem ser consideradas. A principal limitação decorre da heterogeneidade dos estudos incluídos, que variaram quanto ao desenho metodológico, tipo de peptídeo, dose, via de administração, população, modelo experimental, tempo de intervenção e desfechos avaliados. Essa heterogeneidade impossibilitou a realização de metanálise quantitativa e exigiu síntese qualitativa dos achados. Além disso, parte expressiva dos estudos com peptídeos alimentares foi conduzida em modelos *in vitro* ou animais, reduzindo a força de inferência clínica. Outro ponto relevante é que os estudos clínicos com fármacos peptídicos

geralmente apresentam maior rigor metodológico, financiamento estruturado e amostras maiores, o que pode gerar desequilíbrio na comparação com estudos nutricionais e experimentais.

Apesar dessas limitações, os resultados apresentam implicações importantes para pesquisa e prática clínica. No campo da pesquisa, há necessidade de ensaios clínicos bem delineados avaliando peptídeos alimentares específicos, doses padronizadas, biodisponibilidade, segurança e eficácia em indivíduos com obesidade, resistência à insulina ou diabetes tipo 2. Também são necessários estudos que investiguem a interação entre peptídeos bioativos, microbiota intestinal, inflamação metabólica e resposta individual. No campo clínico, os resultados reforçam o valor das terapias peptídicas incretínicas e multiagonistas, ao mesmo tempo em que apontam para o potencial futuro de estratégias nutricionais e nutracêuticas baseadas em peptídeos bioativos.

Dessa forma, a presente revisão evidencia que os peptídeos bioativos representam uma fronteira científica relevante na regulação do metabolismo energético. Enquanto os peptídeos alimentares oferecem uma perspectiva

promissora para prevenção e suporte metabólico, os peptídeos hormonais e farmacológicos já demonstram eficácia clínica robusta no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2. A convergência entre nutrição, endocrinologia, biotecnologia e farmacologia peptídica tende a expandir as possibilidades terapêuticas para controle ponderal, melhora da sensibilidade à insulina e prevenção de complicações metabólicas.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que os peptídeos bioativos exercem papel relevante na regulação do metabolismo energético, no controle do peso corporal e na modulação da sensibilidade à insulina, atuando por mecanismos múltiplos e complementares. As evidências analisadas indicam que essas moléculas podem influenciar vias digestivas, incretínicas, hormonais, inflamatórias, celulares, mitocondriais e neuroendócrinas, reforçando sua importância como agentes metabólicos de interesse científico e terapêutico.

Os peptídeos bioativos alimentares, derivados de fontes como soja, ovo, leite, quinoa, peixe, macroalgas e hidrolisados

proteicos, apresentaram potencial promissor na melhora da homeostase glicêmica, especialmente por meio da inibição de DPP-IV, modulação de enzimas relacionadas à digestão de carboidratos, redução da inflamação metabólica e melhora da sinalização da insulina. No entanto, a maior parte dessas evidências ainda se concentra em estudos *in vitro* e pré-clínicos, o que limita sua translação imediata para recomendações clínicas amplas. Dessa forma, embora representem uma área relevante para o desenvolvimento de alimentos funcionais, nutracêuticos e estratégias adjuvantes, ainda são necessários ensaios clínicos controlados para confirmar eficácia, segurança, dose ideal e aplicabilidade em humanos.

Os peptídeos gastrointestinais e neuro-hormonais, como PYY3-36, oxintomodulina e pramlintida, demonstraram participação importante no controle da saciedade, ingestão alimentar, gasto energético e redução ponderal. Esses achados reforçam que o controle do peso corporal envolve uma rede complexa de sinais hormonais, e não apenas o balanço calórico isolado. A ação integrada desses peptídeos sugere que abordagens terapêuticas combinadas podem oferecer benefícios superiores, especialmente quando direcionadas

simultaneamente à fome, saciedade, gasto energético e controle glicêmico.

Entre as intervenções com maior robustez clínica, destacaram-se os agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, bem como os agonistas duplos e triagonistas incretínicos, como tirzepatida e retatrutida. Esses fármacos peptídicos demonstraram efeitos consistentes sobre perda de peso, melhora da glicemia, manutenção ponderal e controle metabólico em indivíduos com sobrepeso, obesidade e diabetes tipo 2. Tais resultados consolidam as terapias peptídicas como uma das principais fronteiras contemporâneas no tratamento da obesidade e dos distúrbios metabólicos associados.

Os peptídeos mitocondriais e reguladores da homeostase energética, como MOTS-c e adropina, ampliam a compreensão do papel dos peptídeos no metabolismo ao demonstrar associação com sensibilidade à insulina, oxidação de substratos, metabolismo lipídico e flexibilidade metabólica. Embora ainda estejam em estágio mais exploratório quando comparados aos agonistas incretínicos, esses peptídeos representam um campo promissor para futuras investigações sobre função mitocondrial,

resistência à insulina e adaptação energética.

De modo geral, os resultados desta revisão indicam que os peptídeos bioativos devem ser compreendidos como uma plataforma biológica e terapêutica em expansão, com aplicações potenciais que vão desde a nutrição funcional até a farmacologia metabólica avançada. A principal força das evidências clínicas concentra-se atualmente nos fármacos peptídicos incretínicos e multiagonistas, enquanto os peptídeos alimentares e mitocondriais ainda demandam maior validação translacional. Portanto, futuras pesquisas devem priorizar ensaios clínicos bem delineados, padronização de doses, avaliação de biodisponibilidade, segurança em longo prazo, interação com microbiota intestinal e identificação de populações que possam se beneficiar de forma mais expressiva dessas intervenções.

Conclui-se que os peptídeos bioativos representam uma estratégia promissora e cientificamente relevante para a modulação do metabolismo energético, controle do peso e melhora da sensibilidade à insulina. Sua atuação integrada sobre saciedade, glicemia, inflamação, sinalização insulínica e flexibilidade metabólica posiciona essa

classe de moléculas como uma das áreas mais estratégicas para o desenvolvimento de novas abordagens preventivas e terapêuticas em obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. Chelliah R, Wei S, Daliri EBM, Elahi F, Yeon SJ, Tyagi A, et al. The role of bioactive peptides in diabetes and obesity. *Nutrients*. 2021;13(7):2220. doi:10.3390/nu13072220.
2. Jahandideh F, Wu J. A comprehensive review on the glucoregulatory properties of food-derived bioactive peptides. *Food Sci Hum Wellness*. 2022;11(2):255-264. doi:10.1016/j.fshw.2021.11.001.
3. Chatterjee C, Gleddie S, Xiao CW. Soybean bioactive peptides and their functional properties. *Nutrients*. 2018;10(9):1211. doi:10.3390/nu10091211.
4. González-Montoya M, Hernández-Ledesma B, Mora-Escobedo R, Martínez-Villaluenga C. Bioactive peptides from germinated soybean with anti-diabetic potential by inhibition of dipeptidyl peptidase-IV, α -amylase, and α -glucosidase enzymes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2883. doi:10.3390/ijms19102883.
5. Son M, Chan CB, Wu J. Egg white ovotransferrin-derived ACE inhibitory peptide ameliorates angiotensin II-stimulated insulin resistance in skeletal muscle cells. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(4):1700602. doi:10.1002/mnfr.201700602.
6. Son M, Wu J. Egg white hydrolysate and peptide reverse insulin resistance

- associated with tumor necrosis factor- α stimulated mitogen-activated protein kinase pathway in skeletal muscle cells. *Eur J Nutr.* 2019;58(5):1961-1969. doi:10.1007/s00394-018-1753-7.
7. Jahandideh F, de Campos Zani SC, Son M, Proctor SD, Davidge ST, Chan CB, et al. Egg white hydrolysate enhances insulin sensitivity in high-fat diet-induced insulin-resistant rats via Akt activation. *Br J Nutr.* 2019;122(1):14-24. doi:10.1017/S0007114519000837.
 8. Gao J, Song B, Zhu W, Liu X, Zhang Y, Shan A. Bovine α -lactalbumin hydrolysates ameliorate adipose insulin resistance and inflammation in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Nutrients.* 2018;10(2):242. doi:10.3390/nu10020242.
 9. de Campos Zani SC, Son M, Bhullar KS, Chan CB, Wu J. IRW improves glucose tolerance in high fat diet fed C57BL/6 mice via activation of insulin signaling and AMPK pathways in skeletal muscle. *Biomedicines.* 2022;10(6):1235. doi:10.3390/biomedicines10061235.
 10. de Campos Zani SC, Wang R, Veida-Silva H, Clugston RD, Yue JTY, Mori MA, et al. An egg white-derived peptide enhances systemic insulin sensitivity and modulates markers of non-alcoholic fatty liver disease in obese, insulin resistant mice. *Metabolites.* 2023;13(2):174. doi:10.3390/metabo13020174.
 11. Garcés-Rimón M, González C, Vera G, Uranga JA, López-Miranda V, López-Fandiño R, et al. Pepsin egg white hydrolysate improves glucose metabolism complications related to metabolic syndrome in Zucker fatty rats. *Nutrients.* 2018;10(4):441. doi:10.3390/nu10040441.
 12. Ochiai M, Azuma Y. Egg white hydrolysate improves glucose tolerance in type-2 diabetic NSY mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017;63(6):422-429. doi:10.3177/jnsv.63.422.
 13. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. Pepsin egg white hydrolysate ameliorates metabolic syndrome in high-fat/high-dextrose fed rats. *Food Funct.* 2018;9(1):78-86. doi:10.1039/C7FO01280B.
 14. Harnedy PA, Parthasarathy V, McLaughlin CM, O'Keefe MB, Allsopp PJ, McSorley EM, et al. Blue whiting (*Micromesistius poutassou*) muscle protein hydrolysate with in vitro and in vivo antidiabetic properties. *J Funct Foods.* 2018;40:137-145. doi:10.1016/j.jff.2017.10.045.
 15. McLaughlin CM, Harnedy-Rothwell PA, Lafferty RA, Sharkey S, Allsopp PJ, Crowe W, et al. Macroalgal protein hydrolysates from *Palmaria palmata* influence the incretin effect in vitro via DPP-4 inhibition and upregulation of insulin, GLP-1 and GIP secretion. *Eur J Nutr.* 2021;60(7):3569-3582. doi:10.1007/s00394-021-02583-3.
 16. Vilcacundo R, Martínez-Villaluenga C, Hernández-Ledesma B. Release of dipeptidyl peptidase IV, α -amylase and α -glucosidase inhibitory peptides from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) during in vitro simulated gastrointestinal digestion. *J Funct Foods.* 2017;35:531-539. doi:10.1016/j.jff.2017.06.024.
 17. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibitory and antioxidative properties of milk protein-derived dipeptides and hydrolysates. *Peptides.* 2013;39:157-163. doi:10.1016/j.peptides.2012.11.016.
 18. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Susceptibility of milk protein-derived peptides to dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) hydrolysis.

- Food Chem. 2014;145:845-852. doi:10.1016/j.foodchem.2013.08.097.
19. Nongonierma AB, Paoletta S, Mudgil P, Maqsood S, FitzGerald RJ. Identification of novel dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides in camel milk protein hydrolysates. *Food Chem.* 2018;244:340-348. doi:10.1016/j.foodchem.2017.10.033.
 20. Lacroix IME, Li-Chan ECY. Food-derived dipeptidyl-peptidase IV inhibitors as a potential approach for glycemic regulation: current knowledge and future research considerations. *Trends Food Sci Technol.* 2016;54:1-16. doi:10.1016/j.tifs.2016.05.008.
 21. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature.* 2002;418(6898):650-654. doi:10.1038/nature00887.
 22. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med.* 2003;349(10):941-948. doi:10.1056/NEJMoa030204.
 23. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJB, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology.* 2006;147(1):3-8. doi:10.1210/en.2005-0972.
 24. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes.* 2005;54(8):2390-2395. doi:10.2337/diabetes.54.8.2390.
 25. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(12):1729-1736. doi:10.1038/sj.ijo.0803344.
 26. Shankar SS, Shankar RR, Mixson LA, Miller DL, Pramanik B, O'Dowd AK, et al. Native oxyntomodulin has significant glucoregulatory effects independent of weight loss in obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes.* 2018;67(6):1105-1112. doi:10.2337/db17-1337.
 27. Behary P, Tharakan G, Alexiadou K, Johnson N, Wewer Albrechtsen NJ, Kenkre J, et al. Combined GLP-1, oxyntomodulin, and peptide YY improves body weight and glycemia in obesity and prediabetes/type 2 diabetes: a randomized, single-blinded, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1446-1453. doi:10.2337/dc19-0449.
 28. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, Chen K, Halseth A, Kesty NC, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):2977-2983. doi:10.1210/jc.2006-2004.
 29. Smith SR, Blundell JE, Burns C, Ellero C, Schroeder BE, Kesty NC, et al. Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1816-1823. doi:10.2337/dc08-0029.
 30. Ravussin E, Smith SR, Mitchell JA, Shringarpure R, Shan K, Maier H, et al. Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(9):1736-1743. doi:10.1038/oby.2009.184.

31. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
32. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676.
33. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE Insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020;43(5):1085-1093. doi:10.2337/dc19-1745.
34. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
35. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes. *Lancet.* 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
36. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1403-1413. doi:10.1001/jama.2021.1831.
37. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224.
38. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4.
39. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038.
40. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes. *Lancet.* 2023;402(10402):613-626. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
41. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, Wu Q, Du Y, Gurbuz S, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: a phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526. doi:10.1056/NEJMoa2301972.
42. Lee C, Zeng J, Drew BG, Sallam T, Martin-Montalvo A, Wan J, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance. *Cell Metab.* 2015;21(3):443-454. doi:10.1016/j.cmet.2015.02.009.
43. Cataldo LR, Fernández-Verdejo R, Santos JL, Galgani JE. Plasma MOTS-c levels are associated with insulin sensitivity in lean but not in obese individuals. *J Investig Med.* 2018;66(6):1019-1022. doi:10.1136/jim-2017-000681.

44. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6):468-481. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.011.
45. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes.* 2014;63(10):3242-3252. doi:10.2337/db14-0388.