

TERAPIAS BASEADAS EM PEPTÍDEOS NA MEDICINA MODERNA: APLICAÇÕES CLÍNICAS E DESAFIOS NA ESTABILIDADE E BIODISPONIBILIDADE - REVISÃO SISTEMÁTICA

Peptide-Based Therapies In Modern Medicine: Clinical Applications And Challenges In Stability And Bioavailability - A Systematic Review

Bruno Sander

E-mail correspondente: brunosander@hotmail.com

Data de publicação: 27 de Julho de 2026

DOI: <http://doi.org/10.55703/27644006060301>

RESUMO

As terapias baseadas em peptídeos apresentam elevada seletividade farmacológica e ampla capacidade de modulação de receptores, enzimas e vias de sinalização, mas seu desenvolvimento clínico é limitado pela degradação enzimática, baixa permeabilidade através de membranas biológicas, rápida depuração e reduzida biodisponibilidade. Este estudo teve como objetivo analisar as aplicações clínicas contemporâneas dos peptídeos terapêuticos e avaliar as estratégias utilizadas para ampliar sua estabilidade molecular, meia-vida, absorção e distribuição tecidual. Realizou-se uma revisão sistemática orientada pelas recomendações PRISMA 2020. A busca principal foi conduzida no PubMed/MEDLINE, desde o início da indexação até 20 de julho de 2026, com verificação complementar no PubMed Central, Crossref e registros oficiais dos periódicos. Foram incluídos estudos originais clínicos, farmacocinéticos, translacionais e pré-clínicos relacionados a peptídeos com finalidade terapêutica. Ao final, 50 estudos publicados entre 2001 e 2025 foram incluídos e organizados em cinco eixos temáticos. Os resultados demonstraram que substituições aminoácídicas, lipidização, ligação à albumina, restrição conformacional, PEGuilação, formulações de depósito, implantes e promotores de absorção aumentaram a estabilidade e prolongaram a exposição farmacológica. A semaglutida, a tirzepatida e outros agonistas incretínicos apresentaram benefícios expressivos no controle glicêmico, na perda de peso e na redução de eventos cardiovasculares. Também foram observadas aplicações relevantes em obesidades genéticas, acondroplasia, síndrome do intestino curto, osteoporose, tumores neuroendócrinos, infecção pelo HIV resistente, angioedema hereditário, prurido, dor refratária e protoporfíria eritropoiética. Entretanto, a absorção oral permaneceu variável e dependente das condições de administração, enquanto dispositivos ingeríveis e outras tecnologias de liberação apresentaram evidências predominantemente pré-clínicas. Resultados negativos com cilengitide e NLY01 demonstraram que o prolongamento da meia-vida e a plausibilidade molecular não asseguram eficácia quando a distribuição tecidual ou o engajamento do alvo são insuficientes. Conclui-se que as terapias peptídicas constituem uma plataforma terapêutica versátil, cujo sucesso depende da integração entre engenharia molecular, estabilidade, biodisponibilidade, direcionamento ao tecido-alvo, segurança e aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: peptídeos; disponibilidade biológica; estabilidade de medicamentos; sistemas de liberação de medicamentos.

ABSTRACT

Peptide-based therapies exhibit high pharmacological selectivity and a broad ability to modulate receptors, enzymes, and signaling pathways; however, their clinical development is limited by enzymatic degradation, poor membrane permeability, rapid clearance, and low bioavailability. This study aimed to analyze contemporary clinical applications of therapeutic peptides and evaluate the strategies used to improve their molecular stability, half-life, absorption, and tissue distribution. A systematic review was conducted according to the PRISMA 2020 recommendations. The primary search was performed in PubMed/MEDLINE from database inception to July 20, 2026, with complementary verification in PubMed Central, Crossref, and official journal records. Original clinical, pharmacokinetic, translational, and preclinical studies involving peptides developed for therapeutic purposes were eligible. A total of 50 studies published between 2001 and 2025 were included and organized into five thematic domains. Amino acid substitutions, lipidation, albumin binding, conformational restriction, PEGylation, depot formulations, implants, and absorption enhancers increased peptide stability and prolonged pharmacological exposure.

Semaglutide, tirzepatide, and other incretin-based agonists produced substantial improvements in glycemic control, body weight reduction, and cardiovascular outcomes. Relevant clinical applications were also identified in genetic forms of obesity, achondroplasia, short bowel syndrome, osteoporosis, neuroendocrine tumors, drug-resistant HIV infection, hereditary angioedema, pruritus, refractory pain, and erythropoietic protoporphyria. Nevertheless, oral absorption remained variable and dependent on dosing conditions, whereas ingestible devices and other delivery technologies were supported predominantly by preclinical evidence. Negative findings involving cilengitide and NLY01 demonstrated that prolonged half-life and biological plausibility do not ensure clinical efficacy when tissue distribution or target engagement is insufficient. Peptide-based therapies therefore represent a versatile therapeutic platform whose success depends on the integration of molecular engineering, stability, bioavailability, tissue targeting, safety, and clinical applicability.

Keywords: peptides; biological availability; drug stability; drug delivery systems.

INTRODUÇÃO

Os peptídeos constituem uma classe de moléculas biologicamente ativas envolvidas na regulação de processos fisiológicos essenciais, incluindo

metabolismo energético, homeostase glicêmica, crescimento, nocicepção, motilidade gastrointestinal, resposta imunológica, sinalização cardiovascular e

comunicação neuroendócrina. A elevada afinidade por receptores específicos, a capacidade de modular interações proteína-proteína e a possibilidade de reprodução ou modificação de sequências endógenas conferem a essas moléculas elevado potencial farmacológico. Diferentemente de muitos compostos de pequena massa molecular, os peptídeos podem atuar sobre alvos altamente seletivos e reproduzir mecanismos fisiológicos complexos, possibilitando intervenções terapêuticas direcionadas e, em determinados contextos, alinhadas aos princípios da medicina de precisão.

O desenvolvimento das terapias peptídicas evoluiu de formulações baseadas em hormônios naturais para moléculas estruturalmente modificadas, análogos de ação prolongada, agonistas multirreceptores, peptídeos cíclicos, conjugados radioativos e sistemas de liberação controlada. Essa evolução ampliou significativamente sua aplicabilidade clínica. Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, como semaglutida, e agonistas combinados dos receptores de GLP-1 e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose, como tirzepatida, demonstraram benefícios expressivos no controle glicêmico, na redução do peso corporal e na prevenção de eventos

cardiovasculares em populações selecionadas (16–28). Mais recentemente, moléculas com agonismo simultâneo dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, como a retatrutida, passaram a representar uma nova geração de peptídeos metabolicamente ativos, embora sua eficácia e segurança ainda necessitem de confirmação em ensaios clínicos de maior duração (29).

A expansão das terapias peptídicas, entretanto, não se restringe às doenças metabólicas. A ativação seletiva do receptor de melanocortina 4 pela setmelanotida possibilitou reduções clinicamente relevantes do peso e da hiperfagia em formas raras de obesidade genética associadas a alterações nas vias da pro-opiomelanocortina, do receptor de leptina e da síndrome de Bardet-Biedl (30,31). Na acondroplasia, a vosoritida, um análogo do peptídeo natriurético tipo C, demonstrou aumento da velocidade anual de crescimento em crianças por meio da modulação da sinalização relacionada ao receptor do fator de crescimento de fibroblastos tipo 3 (32). Na síndrome do intestino curto, a teduglutida ampliou a capacidade absorviva intestinal e reduziu a dependência de suporte parenteral, enquanto linaclotida e plecanatida demonstraram que peptídeos com ação

predominantemente luminal podem produzir benefícios gastrointestinais sem necessidade de exposição sistêmica significativa (33–35). Terapias baseadas em fragmentos ou análogos do paratormônio também promoveram aumento da densidade mineral óssea e redução do risco de fraturas em pacientes com osteoporose (36,37).

Na oncologia, análogos da somatostatina de liberação prolongada, como a lanreotida, retardaram a progressão de tumores neuroendócrinos positivos para receptores específicos, enquanto a conjugação de um análogo peptídico a um radionuclídeo, representada pelo ^{177}Lu -DOTATATE, permitiu direcionar radiação ionizante às células tumorais com elevada expressão de receptores de somatostatina (38,39). Em infectologia, a enfuvirtida demonstrou que um peptídeo sintético pode bloquear diretamente a fusão do vírus da imunodeficiência humana com a membrana celular, reduzindo a carga viral em pacientes com infecção multirresistente (41,42). Outros exemplos incluem icatibanto no angioedema hereditário, difelikefalina no prurido associado à hemodiálise, ziconotida na dor refratária, bremelanotida no transtorno do desejo sexual hipoativo e afamelanotida na protoporfíria

eritropoiética (43–45,47,49). Esses resultados evidenciam a diversidade de receptores, vias fisiológicas e condições clínicas potencialmente moduláveis por medicamentos peptídicos.

Apesar desse amplo potencial terapêutico, a utilização clínica dos peptídeos permanece condicionada por limitações farmacêuticas e farmacocinéticas relevantes. A presença de ligações peptídicas suscetíveis à ação de proteases, a baixa permeabilidade através de membranas biológicas, a elevada polaridade, a limitada difusão transcelular, a rápida depuração sistêmica e a possibilidade de eliminação renal contribuem para meias-vidas reduzidas e baixa biodisponibilidade. No trato gastrointestinal, essas limitações são intensificadas pela acidez gástrica, pela degradação enzimática, pela camada de muco e pela baixa passagem através do epitélio intestinal. Como consequência, muitos peptídeos necessitam de administração subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intratecal, o que pode reduzir a conveniência terapêutica, aumentar a dependência de treinamento técnico e comprometer a adesão em tratamentos prolongados.

Diferentes estratégias de engenharia molecular vêm sendo desenvolvidas para

superar essas barreiras. A substituição de aminoácidos suscetíveis à degradação, a acilação com cadeias lipídicas e a ligação reversível à albumina permitiram aumentar a estabilidade proteolítica, reduzir a depuração renal e prolongar a exposição sistêmica de análogos de GLP-1, viabilizando esquemas de administração semanal (6,7). A restrição conformacional, a ciclização, a dimerização e a PEGuilação também podem proteger regiões vulneráveis da molécula, alterar seu volume hidrodinâmico e modificar a distribuição tecidual (8,15,50). Formulações depot, implantes subcutâneos e conjugados peptídeo-radionuclídeo representam abordagens adicionais para controlar a liberação, prolongar a ação e direcionar o princípio ativo a tecidos que expressem receptores específicos (38–40,49).

A administração oral permanece um dos principais desafios no desenvolvimento de medicamentos peptídicos. A associação da semaglutida ao salcaprozato de sódio, conhecido como SNAC, demonstrou que a elevação localizada do pH e a promoção temporária da permeabilidade gástrica podem proteger o peptídeo contra degradação e favorecer sua absorção transcelular no estômago (1). Entretanto, a exposição sistêmica da semaglutida oral

demonstrou dependência do período de jejum, do volume de água, do intervalo entre a administração e a alimentação, da erosão do comprimido e da presença de outros medicamentos administrados simultaneamente (2–5,12). Esses resultados indicam que a viabilidade de uma formulação oral não elimina a variabilidade farmacocinética nem a necessidade de condições específicas de uso.

Outras tecnologias buscam contornar fisicamente ou quimicamente as barreiras gastrointestinais. Líquidos iônicos foram investigados para proteger a insulina contra proteólise e ampliar sua passagem pelo epitélio intestinal, enquanto dispositivos ingeríveis auto-orientáveis e sistemas com microagulhas foram desenvolvidos para introduzir macromoléculas diretamente na parede gástrica ou intestinal (9–11). Embora essas estratégias tenham produzido resultados pré-clínicos promissores, sua incorporação clínica depende da demonstração de segurança mecânica, biocompatibilidade, desempenho reprodutível, tolerabilidade em administrações repetidas e viabilidade de produção em larga escala. A octreotida oral, por sua vez, demonstrou que a conversão de um tratamento parenteral para uma formulação oral pode preservar

o controle bioquímico em parte dos pacientes, mas também evidenciou variabilidade de resposta e perda de controle terapêutico em uma proporção relevante dos indivíduos tratados (13).

O prolongamento da meia-vida ou o aumento da exposição sistêmica também não asseguram, isoladamente, benefício clínico. O cilengtide, um peptídeo cíclico inibidor de integrinas, não melhorou a sobrevida de pacientes com glioblastoma quando associado ao tratamento padrão, apesar da plausibilidade biológica e dos resultados preliminares que sustentaram seu desenvolvimento (46). De modo semelhante, o NLY01, um agonista peguilado de GLP-1, não demonstrou benefício clínico significativo em pacientes com doença de Parkinson inicial, sugerindo que a estabilidade plasmática pode não corresponder à exposição adequada no sistema nervoso central ou à modulação efetiva do alvo patológico (50). Esses resultados negativos são fundamentais para compreender que o sucesso de uma terapia peptídica depende da integração entre afinidade pelo alvo, estabilidade estrutural, biodisponibilidade, distribuição tecidual, duração da exposição, seleção da população e relevância do mecanismo fisiopatológico.

Embora a literatura demonstre avanços substanciais, as evidências encontram-se distribuídas entre estudos de química medicinal, farmacologia experimental, sistemas de liberação, pesquisas farmacocinéticas e ensaios clínicos realizados em áreas terapêuticas distintas. Essa fragmentação dificulta uma compreensão integrada das relações entre as propriedades estruturais dos peptídeos, as estratégias utilizadas para ampliar sua estabilidade e biodisponibilidade e os resultados efetivamente obtidos em pacientes. Além disso, a concentração de estudos em determinadas classes, especialmente agonistas incretínicos, pode obscurecer desafios específicos observados em oncologia, infectologia, neurologia, gastroenterologia, doenças raras e terapias de ação local.

Diante desse contexto, esta revisão sistemática teve como objetivo analisar as aplicações clínicas contemporâneas das terapias baseadas em peptídeos e avaliar criticamente as estratégias utilizadas para superar limitações relacionadas à estabilidade molecular, degradação enzimática, meia-vida, permeabilidade, distribuição e biodisponibilidade. Buscou-se, adicionalmente, identificar os principais benefícios terapêuticos, limitações farmacocinéticas, desafios de

translação e perspectivas tecnológicas associadas ao desenvolvimento de

medicamentos peptídicos na medicina moderna.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura destinada a analisar as aplicações clínicas contemporâneas das terapias baseadas em peptídeos e as estratégias empregadas para superar limitações relacionadas à estabilidade molecular, degradação enzimática, meia-vida, permeabilidade, distribuição e biodisponibilidade. A elaboração e a apresentação da revisão foram orientadas pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA 2020 (51). Em razão da amplitude do tema e da inclusão de estudos clínicos, farmacocinéticos, translacionais e pré-clínicos, a revisão foi estruturada em dois domínios complementares de evidência. O primeiro compreendeu estudos que avaliaram eficácia, segurança, farmacocinética e aplicações clínicas de medicamentos peptídicos, enquanto o segundo reuniu investigações relacionadas à engenharia molecular, estabilidade proteolítica, prolongamento da meia-vida, absorção, permeabilidade, sistemas de liberação e biodisponibilidade. Não foi realizado registro prospectivo do protocolo em

plataforma pública; entretanto, a pergunta de pesquisa, os critérios de elegibilidade, os desfechos de interesse e os procedimentos de síntese foram definidos antes da consolidação da amostra final.

A pergunta orientadora da revisão foi: quais são as principais aplicações clínicas das terapias baseadas em peptídeos na medicina moderna e quais estratégias têm sido utilizadas para superar os desafios relacionados à estabilidade molecular e à biodisponibilidade dessas moléculas? Para contemplar a heterogeneidade dos estudos, foram utilizadas estruturas PICOS adaptadas. No domínio clínico, foram considerados indivíduos submetidos a tratamento com medicamentos peptídicos, independentemente da condição clínica, tendo como intervenções peptídeos terapêuticos, análogos peptídicos, agonistas multirreceptores, conjugados peptídicos ou formulações contendo peptídeos. Os comparadores incluíram placebo, tratamento ativo, terapia-padrão, diferentes doses, diferentes formulações ou condição basal. Os principais

desfechos foram eficácia clínica, resposta terapêutica, segurança, eventos adversos, farmacocinética, farmacodinâmica, exposição sistêmica e biodisponibilidade. Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados, estudos farmacocinéticos, estudos de bioequivalência e ensaios clínicos de fases 1, 2 ou 3.

No domínio translacional e pré-clínico, foram considerados sistemas celulares, modelos biofísicos, tecidos ex vivo e modelos animais. As intervenções compreenderam modificações estruturais de peptídeos, promotores de absorção, formulações farmacêuticas e sistemas de administração. Os comparadores incluíram peptídeos não modificados, formulações convencionais, controles negativos, placebos experimentais ou vias parenterais de referência. Foram avaliados desfechos relacionados à resistência à proteólise, estabilidade estrutural, meia-vida, ligação à albumina, permeabilidade, concentração plasmática, área sob a curva, concentração máxima, biodisponibilidade relativa ou absoluta e desempenho dos sistemas de liberação. Nesse domínio, foram incluídos estudos mecanísticos, experimentais, farmacológicos e translacionais com resultados originais.

A busca bibliográfica principal foi realizada no PubMed/MEDLINE, desde o início da indexação da base até 20 de julho de 2026. Foram efetuadas buscas complementares por rastreamento das referências dos artigos elegíveis, consulta a publicações relacionadas e verificação dos registros em Crossref e nos sites oficiais dos periódicos. O PubMed Central foi utilizado para consulta dos textos completos quando disponíveis. Título, autoria, periódico, ano, volume, paginação, PMID e DOI foram conferidos nos registros oficiais. Estudos com metadados inconsistentes foram reavaliados antes da inclusão. Também foram realizadas buscas direcionadas pelos nomes das moléculas identificadas durante a triagem, com o objetivo de localizar ensaios clínicos fundamentais, estudos de desenvolvimento molecular e investigações farmacocinéticas que pudessem não ser recuperados integralmente pela estratégia genérica.

A estratégia de busca combinou descritores controlados do *Medical Subject Headings* - MeSH - e termos livres relacionados a peptídeos terapêuticos, aplicações clínicas, estabilidade e biodisponibilidade. A estratégia-base utilizada no PubMed/MEDLINE incluiu combinações dos termos “Peptides”, “therapeutic

peptide”, “therapeutic peptides”, “peptide-based therapy”, “peptide drug” e “peptide drugs”, associados a “Drug Stability”, “stability”, “proteolysis”, “degradation”, “half-life”, “Bioavailability”, “absorption”, “permeability”, “pharmacokinetics” e “drug delivery”. Esses termos foram combinados com filtros e expressões referentes a estudos clínicos, pré-clínicos, translacionais, humanos e animais. Foram também utilizadas combinações adicionais envolvendo “oral delivery”, “lipidation”, “albumin binding”, “PEGylation”, “conformational restriction”, “cyclic peptide”, “depot formulation”, “microneedle”, “gastric delivery”, “intestinal delivery”, “peptide conjugate”, “receptor agonist”, “efficacy”, “safety” e “randomized trial”.

A busca geral foi complementada por pesquisas específicas envolvendo os nomes dos peptídeos e classes terapêuticas identificados durante o processo de seleção, incluindo semaglutida, tirzepatida, retatrutida, setmelanotida, vosoritida, teduglutida, linaclotida, plecanatida, teriparatida, abaloparatida, lanreotida, octreotida, pasireotida, enfuvirtida, icatibanto, difelikefalina, ziconotida, cilengitida, bremelanotida, exenatida, afamelanotida e NLY01. Os operadores booleanos AND

e OR foram empregados para combinar os conceitos, e as estratégias foram adaptadas conforme as características de cada busca complementar.

Foram incluídos estudos originais revisados por pares que envolvessem peptídeos utilizados ou desenvolvidos com finalidade terapêutica. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos ou de bioequivalência, investigações pré-clínicas e translacionais diretamente relacionadas à estabilidade, absorção, permeabilidade, meia-vida ou biodisponibilidade e estudos de engenharia molecular que avaliassem modificações destinadas a aumentar resistência enzimática, exposição sistêmica ou duração farmacológica. Também foram incluídas pesquisas sobre sistemas de liberação oral, gástrica, intestinal, subcutânea, intratecal, por implantes ou por formulações de depósito. Foram exigidos resultados quantitativos ou qualitativos suficientes para caracterizar a intervenção e seus principais desfechos, além de identificação bibliográfica e rastreabilidade confirmadas por PMID, DOI ou registro oficial do periódico. Foram aceitos estudos publicados em inglês, português ou espanhol, sem

estabelecimento de limite inicial de ano, o que permitiu a inclusão de estudos históricos fundamentais e pesquisas contemporâneas.

Foram excluídas revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, revisões de escopo, editoriais, cartas, comentários, opiniões, capítulos de livros e notícias científicas. Também foram excluídos protocolos sem resultados, resumos de congressos sem publicação integral, preprints, estudos duplicados, publicações secundárias sem novos resultados relevantes, pesquisas que apenas mencionassem peptídeos sem avaliar diretamente uma intervenção terapêutica ou propriedade relacionada à estabilidade e biodisponibilidade, estudos exclusivamente nutricionais ou cosméticos, pesquisas envolvendo suplementos sem finalidade farmacológica definida e investigações sobre proteínas ou anticorpos sem componente peptídico claramente delimitado. Artigos com dados metodológicos insuficientes, publicações retratadas e estudos submetidos a alerta editorial ou manifestação de preocupação que compromettesse a confiabilidade dos resultados também foram excluídos. Quando diferentes publicações apresentaram resultados provenientes da mesma população ou do mesmo ensaio

clínico, priorizou-se o relatório principal ou a publicação com dados mais completos, evitando a duplicação de participantes na síntese.

Os registros recuperados foram inicialmente organizados e comparados por título, autoria, DOI e PMID, com remoção das duplicatas. A seleção ocorreu em duas etapas. Na primeira, títulos e resumos foram examinados para identificar estudos potencialmente relacionados às terapias peptídicas, suas aplicações clínicas ou seus desafios farmacológicos. Registros claramente incompatíveis com a pergunta de pesquisa foram excluídos. Na segunda etapa, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados em texto integral ou por meio dos registros completos disponíveis nas bases oficiais. A elegibilidade final foi determinada pela correspondência entre população ou modelo experimental, intervenção, desenho, desfechos e critérios previamente definidos. Os motivos de exclusão na etapa de leitura integral foram organizados para posterior apresentação no fluxograma PRISMA. Ao final do processo, 50 estudos originais atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese.

Os dados foram organizados em uma matriz padronizada elaborada

especificamente para esta revisão. Para cada estudo, foram extraídas informações referentes ao número da referência, primeiro autor, ano de publicação, país ou contexto multicêntrico, desenho metodológico, tamanho da amostra ou modelo experimental, condição clínica ou finalidade farmacológica, peptídeo ou tecnologia avaliada, características da intervenção, dose, via de administração, comparador, duração do acompanhamento, desfechos primários e secundários, parâmetros farmacocinéticos, resultados de eficácia, eventos adversos, limitações metodológicas, fonte de financiamento, potenciais conflitos de interesse e contribuição do estudo para estabilidade, biodisponibilidade ou aplicação clínica. Nos estudos farmacocinéticos, foram priorizados área sob a curva, concentração máxima, tempo até a concentração máxima, meia-vida, biodisponibilidade, exposição sistêmica e variabilidade intraindividual ou interindividual. Nos ensaios clínicos, foram extraídos os resultados correspondentes aos principais desfechos terapêuticos, incluindo alterações metabólicas, perda de peso, controle hormonal, progressão tumoral, carga viral, redução de sintomas, prevenção de fraturas, resposta funcional, qualidade de vida e eventos adversos.

A avaliação metodológica foi realizada de acordo com o desenho de cada estudo. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados pelo instrumento RoB 2, considerando os domínios relacionados ao processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados (52). Os estudos clínicos não randomizados foram analisados pelo ROBINS-I, que considera viés decorrente de confundimento, seleção dos participantes, classificação das intervenções, desvios das intervenções, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados apresentados (53). Os estudos experimentais em animais foram avaliados pelo instrumento SYRCLE, contemplando geração e ocultação da sequência, semelhança basal, alocação, cegamento, avaliação dos desfechos, dados incompletos e relato seletivo (54).

Nos estudos exclusivamente celulares, biofísicos ou de química medicinal, para os quais não existe um instrumento único aplicável a todos os desenhos, foram examinados domínios metodológicos previamente definidos, incluindo descrição do modelo experimental, presença de grupos ou condições de controle, número de

repetições, validação dos métodos analíticos, reprodutibilidade dos experimentos, completude dos desfechos, coerência entre métodos, resultados e conclusões, financiamento e conflitos de interesse. Não foi calculada pontuação numérica global de qualidade, uma vez que a soma de itens metodológicos distintos pode ocultar fontes específicas de viés. Os julgamentos foram utilizados para ponderar a interpretação dos resultados, sem excluir automaticamente estudos apenas em razão de limitações isoladas.

Os dados foram sintetizados de forma descritiva, temática e estratificada. Os estudos foram organizados em cinco eixos: engenharia molecular, estabilidade e biodisponibilidade; aplicações metabólicas e cardiometabólicas; doenças raras, gastroenterologia e saúde óssea; oncologia, infectologia, dor e outras aplicações clínicas; e neurologia, translação terapêutica e estudos com resultados negativos. As medidas de efeito foram apresentadas conforme relatadas nos estudos originais, incluindo diferenças médias, proporções, razões de risco, *hazard ratios*, alterações percentuais, parâmetros farmacocinéticos e respectivos intervalos de confiança.

Não foi realizada metanálise global devido à elevada heterogeneidade clínica e metodológica entre moléculas, populações, modelos experimentais, comparadores, vias de administração, períodos de acompanhamento e desfechos. A combinação quantitativa de estudos tão distintos produziria uma estimativa de efeito sem interpretação clínica válida. A síntese sem metanálise foi orientada pelas recomendações do *Synthesis Without Meta-analysis* - SWiM (55). Os resultados foram agrupados por mecanismo farmacológico e finalidade terapêutica, considerando direção e magnitude dos efeitos, consistência entre estudos, precisão das estimativas, plausibilidade biológica, aplicabilidade clínica, risco de viés, estágio de desenvolvimento da intervenção e existência de resultados confirmatórios ou negativos.

Os estudos pré-clínicos e clínicos não foram combinados como se representassem o mesmo nível de evidência. Os resultados experimentais foram utilizados para explicar mecanismos de estabilidade, absorção e distribuição, enquanto os ensaios clínicos fundamentaram as conclusões sobre eficácia e segurança em seres humanos. Não foi atribuída uma classificação única de certeza a todo o conjunto de

evidências, uma vez que os estudos responderam a questões distintas e apresentaram desenhos incompatíveis com uma avaliação global. A força das conclusões foi ponderada separadamente conforme o desenho, risco de viés, consistência dos achados, precisão e correspondência entre o desfecho analisado e a aplicação clínica proposta.

Por utilizar exclusivamente dados previamente publicados e disponíveis em fontes científicas, esta revisão sistemática não envolveu recrutamento de participantes, intervenção direta, acesso a informações pessoais identificáveis ou coleta de material biológico. Dessa forma, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa, conforme os princípios aplicáveis a estudos de revisão da literatura.

RESULTADOS

A aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão de 50 estudos originais publicados entre 2001 e 2025. A amostra apresentou elevada diversidade metodológica, contemplando estudos de química medicinal, investigações mecanísticas e biofísicas,

experimentos celulares e animais, estudos farmacocinéticos, estudos de bioequivalência e ensaios clínicos randomizados de fases 2 e 3. Essa heterogeneidade refletiu a amplitude das terapias baseadas em peptídeos, abrangendo desde o desenvolvimento estrutural das moléculas e dos sistemas de administração até a avaliação de eficácia e segurança em diferentes condições clínicas.

Dos estudos incluídos, 15 investigaram principalmente estratégias de engenharia molecular, estabilidade, absorção, farmacocinética e biodisponibilidade (1–15). Outros 14 avaliaram aplicações metabólicas e cardiometabólicas de agonistas peptídicos dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon (16–29). Oito estudos analisaram terapias utilizadas em doenças raras, gastroenterologia e saúde óssea (30–37), dez investigaram aplicações em oncologia, infectologia, angioedema, prurido, dor e saúde sexual (38–47), e três avaliaram aplicações neurológicas ou outras condições raras tratadas com análogos peptídicos (48–50). A síntese temática dos estudos incluídos encontra-se apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese temática dos estudos incluídos na revisão sistemática

Eixo temático	Referências	Tipos de estudos predominantes	Principais resultados	Limitações predominantes
Engenharia molecular, estabilidade e biodisponibilidade	1–15	Estudos mecanísticos, farmacocinéticos, pré-clínicos, de bioequivalência e fases clínicas iniciais	Lipidização, substituição aminoacídica, ligação à albumina, restrição conformacional e PEGuilação aumentaram resistência à degradação e meia-vida. SNAC, líquidos iônicos, formulações orais e dispositivos ingeríveis ampliaram a absorção ou exposição sistêmica.	Pequenas amostras, predomínio de modelos pré-clínicos, elevada variabilidade farmacocinética e limitada avaliação de segurança prolongada.
Aplicações metabólicas e cardiometabólicas	16–29	Ensaio clínico randomizado de fases 2 e 3 e estudos cardiovasculares	Semaglutida, tirzepatida e retatrutida reduziram hemoglobina glicada e peso corporal. A semaglutida também reduziu eventos cardiovasculares em pessoas com obesidade e doença cardiovascular estabelecida.	Predomínio de agonistas incretínicos, eventos gastrointestinais, financiamento industrial e incerteza quanto à manutenção dos benefícios após suspensão.
Doenças raras, gastroenterologia e saúde óssea	30–37	Ensaio clínico randomizado e estudos de fase 3	Setmelanotida reduziu peso em obesidades genéticas; vosoritida aumentou a velocidade de crescimento; teduglutida reduziu suporte parenteral; teriparatida e abaloparatida reduziram fraturas.	Amostras reduzidas em doenças raras, desfechos substitutos, respostas heterogêneas e necessidade de administração prolongada ou parenteral.
Oncologia, infectologia, dor e outras aplicações	38–47	Ensaio clínico randomizado, estudos comparativos e terapias direcionadas por receptores	Lanreotida e ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE retardaram progressão tumoral; enfuvirtida reduziu carga viral; difelikefalina e ziconotida reduziram prurido e dor. Cilengitida não melhorou a sobrevida.	Vias invasivas, reações locais, toxicidades específicas, desfechos subjetivos e falhas de translação clínica.
Neurologia e outras condições	48–50	Ensaio clínico randomizado de fases 2 e 3	Exenatida apresentou sinal exploratório na doença de Parkinson; NLY01 não demonstrou eficácia; afamelanotida aumentou a tolerância à exposição solar.	Pequenas amostras, ausência de confirmação de neuroproteção, possível exposição cerebral insuficiente e risco de quebra do mascaramento.

Fonte: elaboração do autor com base nos estudos incluídos.

Nota: as referências numéricas correspondem à lista bibliográfica apresentada ao final do artigo

Engenharia molecular, estabilidade e biodisponibilidade

Os estudos relacionados ao desenvolvimento molecular demonstraram que a ampliação da estabilidade e da duração farmacológica foi obtida principalmente por modificações estruturais destinadas a reduzir a proteólise e a depuração sistêmica. O desenvolvimento da semaglutida incluiu substituição de aminoácidos suscetíveis à degradação pela dipeptidil peptidase-4 e acilação com cadeia lipídica capaz de promover ligação reversível à albumina. Essas modificações reduziram a depuração renal e prolongaram a exposição sistêmica, permitindo administração semanal (6). Estudos biofísicos confirmaram que a ligação à albumina desempenhou papel predominante na circulação prolongada dos peptídeos incretínicos lipidizados, enquanto a oligomerização apresentou maior relevância nas concentrações elevadas utilizadas durante a formulação (7).

A associação entre lipidização e restrição conformacional também aumentou a resistência à degradação e prolongou a atividade hipoglicemiante de análogos de GLP-1 em modelos

experimentais (8). O desenvolvimento da ecnoglutida incorporou modificações direcionadas ao prolongamento da meia-vida e à sinalização preferencial pela via do monofosfato cíclico de adenosina. Nas avaliações clínicas iniciais, a molécula

apresentou meia-vida aproximada entre 124 e 138 horas, compatível com administração semanal (15).

A administração oral foi investigada principalmente nos estudos envolvendo semaglutida associada ao salcaprozato de sódio, denominado SNAC. A análise mecanística demonstrou que a absorção ocorreu predominantemente no estômago, nas proximidades do comprimido em erosão. O SNAC elevou temporariamente o pH do microambiente local, reduziu a degradação proteolítica e favoreceu o transporte transcelular da semaglutida pelo epitélio gástrico (1).

A exposição sistêmica foi influenciada pelas condições de administração. O jejum, o menor volume de água e o maior intervalo entre a dose e a alimentação aumentaram a absorção da semaglutida oral (4). A avaliação farmacoscintigráfica demonstrou que a erosão mais lenta do comprimido e o maior período de contato com a mucosa gástrica estiveram associados a exposições plasmáticas superiores (12).

Apesar dessas estratégias, a absorção apresentou variabilidade intraindividual e interindividual considerável.

O uso concomitante de omeprazol não reduziu de forma clinicamente relevante a exposição à semaglutida, embora tenha sido observado pequeno aumento não conclusivo na área sob a curva e na concentração plasmática máxima (2). Em contraste, a administração simultânea de vários comprimidos reduziu em aproximadamente 34% a exposição à semaglutida. A associação entre semaglutida oral e levotiroxina também aumentou em aproximadamente 33% a exposição total à tiroxina, evidenciando potencial para interações farmacocinéticas clinicamente relevantes (3).

O estudo de bioequivalência demonstrou que doses menores de uma formulação de segunda geração produziram exposição semelhante às doses correspondentes da formulação original da semaglutida oral, mantendo os parâmetros farmacocinéticos dentro dos limites convencionais de bioequivalência (5). Em participantes com diferentes graus de comprometimento renal, incluindo indivíduos em hemodiálise, não foi identificada relação consistente entre

disfunção renal e exposição à semaglutida oral (14).

A octreotida oral foi avaliada em pacientes com acromegalia previamente controlados por análogos injetáveis da somatostatina. Aproximadamente 65% mantiveram o controle bioquímico após a transição para a formulação oral. Entretanto, uma proporção relevante perdeu a resposta previamente alcançada pela administração parenteral, demonstrando variabilidade individual na absorção e na exposição terapêutica (13).

Outras tecnologias foram avaliadas predominantemente em modelos pré-clínicos. A formulação de insulina com um líquido iônico composto por colina e geranato aumentou a proteção contra degradação enzimática, favoreceu a permeabilidade intestinal e promoveu redução sustentada da glicemia em animais (9). O sistema ingerível auto-orientável SOMA permitiu a inserção de insulina diretamente na parede gástrica e produziu exposição sistêmica comparável à administração subcutânea em condições experimentais (10). O dispositivo LUMI, composto por um injetor intestinal com microagulhas dissolvíveis, introduziu macromoléculas na mucosa e promoveu absorção sistêmica rápida em modelos animais (11).

Aplicações metabólicas e Em pacientes com cardiometabólicas

Os agonistas peptídicos relacionados às incretinas constituíram a classe mais representada entre os estudos clínicos incluídos. Nos ensaios PIONEER, a semaglutida oral reduziu a hemoglobina glicada e o peso corporal em diferentes populações com diabetes tipo 2.

No PIONEER 1, realizado em pacientes inicialmente tratados apenas com dieta e atividade física, as doses de 3, 7 e 14 mg promoveram reduções glicêmicas dependentes da dose. A diferença estimada em relação ao placebo alcançou aproximadamente -1,1 ponto percentual na hemoglobina glicada com 14 mg, acompanhada por redução adicional do peso corporal (16).

No PIONEER 2, a semaglutida oral apresentou maior redução da hemoglobina glicada que a empagliflozina em pacientes não controlados com metformina, com vantagem adicional sobre a redução ponderal em avaliações posteriores (17). Na comparação direta com a liraglutida subcutânea, a semaglutida oral foi não inferior para controle glicêmico e demonstrou maior redução do peso em determinadas análises (18).

comprometimento renal moderado, a semaglutida oral reduziu a hemoglobina glicada em aproximadamente 0,8 ponto percentual e o peso corporal em cerca de 2,5 kg além do placebo (19). Entre participantes em uso de insulina, com ou sem metformina, foram observadas reduções dose-dependentes da glicemia e do peso, com diferença de até aproximadamente -1,2 ponto percentual na hemoglobina glicada em relação ao placebo (21).

No ensaio cardiovascular PIONEER 6, eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 3,8% dos participantes tratados com semaglutida oral e em 4,8% daqueles que receberam placebo. O *hazard ratio* foi de 0,79, demonstrando não inferioridade cardiovascular, embora o estudo não tenha sido dimensionado para confirmar superioridade (20).

Na obesidade, a semaglutida subcutânea de 2,4 mg produziu redução média de 14,9% do peso corporal no estudo STEP 1, em comparação com 2,4% no grupo placebo. Aproximadamente 86% dos participantes tratados atingiram perda mínima de 5% do peso inicial (22). No STEP 3, a associação entre semaglutida e intervenção comportamental intensiva

resultou em perda média próxima de 16,0%, comparada a 5,7% no grupo placebo submetido ao mesmo programa comportamental (23).

O estudo SELECT incluiu 17.604 pessoas com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular estabelecida e ausência de diabetes. Eventos cardiovasculares maiores ocorreram em 6,5% dos participantes tratados com semaglutida e em 8,0% daqueles que receberam placebo, correspondendo a *hazard ratio* de 0,80 (24).

A tirzepatida, agonista simultânea dos receptores GIP e GLP-1, apresentou reduções clinicamente relevantes da glicemia e do peso. No SURPASS-1, as doses de 5, 10 e 15 mg reduziram a hemoglobina glicada em aproximadamente 1,9% a 2,1%, com perdas ponderais entre 7 e 9,5 kg (25). No SURPASS-2, as reduções da hemoglobina glicada foram de aproximadamente 2,01%, 2,24% e 2,30%, conforme a dose, em comparação com 1,86% com semaglutida 1 mg. A tirzepatida também produziu reduções superiores do peso corporal (26).

No SURPASS-4, realizado em pacientes com risco cardiovascular elevado, a tirzepatida apresentou maior redução da hemoglobina glicada e do

peso e menor frequência de hipoglicemia clinicamente significativa que a insulina glargina (27). No SURMOUNT-1, as reduções médias de peso foram de aproximadamente 15,0%, 19,5% e 20,9% com as doses de 5, 10 e 15 mg, respectivamente, em comparação com 3,1% no grupo placebo (28).

A retatrutida, agonista dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, foi investigada em ensaio de fase 2. Após 48 semanas, as doses mais elevadas produziram reduções médias do peso corporal próximas de 23% a 24%. Os eventos adversos predominantes foram gastrointestinais, e foi observado aumento dependente da dose na frequência cardíaca (29).

Doenças raras, gastroenterologia e saúde óssea

A setmelanotida foi avaliada em formas monogênicas e sindrômicas de obesidade. Nos estudos envolvendo deficiência de POMC/PCSK1 ou LEPR, 80% dos pacientes com alterações na via POMC/PCSK1 e 45% daqueles com deficiência de LEPR alcançaram redução mínima de 10% do peso após aproximadamente um ano de tratamento. Também foram observadas reduções da fome e da hiperfagia (30).

Na síndrome de Bardet-Biedl, aproximadamente 32,3% dos pacientes elegíveis atingiram redução mínima de 10% do peso corporal após 52 semanas de setmelanotida. A quantidade de participantes com síndrome de Alström foi insuficiente para estabelecer conclusões consistentes.

Hiperpigmentação e reações no local da injeção estiveram entre os eventos adversos mais frequentes (31).

Em crianças com acondroplasia, a vosoritida aumentou a velocidade anual de crescimento. A diferença ajustada em relação ao placebo foi de aproximadamente 1,57 cm por ano após 52 semanas de tratamento (32).

Na síndrome do intestino curto com falência intestinal, a teduglutida reduziu a necessidade de suporte parenteral. Aproximadamente 54% dos pacientes tratados conseguiram reduzir ao menos um dia semanal de infusão, em comparação com cerca de 23% no grupo controle (33).

Os agonistas peptídicos da guanilato ciclase-C apresentaram eficácia nos distúrbios gastrointestinais funcionais. A linaclotida aumentou a frequência de evacuações espontâneas completas e reduziu a dor abdominal em pacientes com síndrome do intestino irritável com

constipação. A diarreia foi o principal evento adverso relacionado ao tratamento (34). A plecanatida produziu resposta completa e durável em 21,0% dos participantes que receberam 3 mg e em 19,5% daqueles tratados com 6 mg, em comparação com 10,2% no grupo placebo (35).

Na osteoporose, a teriparatida reduziu a ocorrência de novas fraturas vertebrais. Essas fraturas foram observadas em aproximadamente 14% das participantes do grupo placebo, 5% das tratadas com 20 µg e 4% das que receberam 40 µg. Houve também aumento da densidade mineral óssea e redução das fraturas não vertebrais (36). A abaloparatida reduziu a ocorrência de novas fraturas vertebrais para aproximadamente 0,58%, em comparação com 4,22% no grupo placebo, acompanhada por aumento da densidade mineral óssea (37).

Oncologia, infectologia, dor e outras aplicações

No estudo CLARINET, a lanreotida de liberação prolongada reduziu a progressão de tumores neuroendócrinos enteropancreáticos positivos para receptores de somatostatina. A sobrevida livre de progressão estimada em 24 meses

foi de 65,1% com lanreotida e de 33,0% com placebo (38).

No ensaio NETTER-1, o ^{177}Lu -DOTATATE, composto por um análogo da somatostatina conjugado a radionuclídeo, produziu sobrevida livre de progressão estimada em aproximadamente 65% aos 20 meses, em comparação com 11% nos pacientes tratados com octreotida em alta dose. A resposta tumoral objetiva também foi superior com a terapia radioligada (39).

Na acromegalia, a pasireotida de longa ação promoveu controle bioquímico em aproximadamente 31,3% dos pacientes, em comparação com 19,2% dos tratados com octreotida. Entretanto, a maior eficácia hormonal foi acompanhada por maior frequência de hiperglicemia e diabetes (40).

Nos pacientes com HIV-1 multirresistente, a enfuvirtida associada à terapia antirretroviral otimizada produziu redução da carga viral superior à terapia otimizada isolada. No estudo TORO 1, a redução média foi de aproximadamente $-1,70 \log_{10}$ cópias/mL com enfuvirtida e $-0,76 \log_{10}$ no grupo controle (41). No TORO 2, a redução foi de aproximadamente $-1,43 \log_{10}$ e $-0,65 \log_{10}$, respectivamente. Reações no local

da injeção foram observadas na maioria dos participantes (42).

Nos ensaios FAST, o icatibanto reduziu significativamente o tempo até o alívio do angioedema hereditário em comparação com o ácido tranexâmico. Entretanto, no estudo controlado por placebo, o desfecho primário não atingiu significância estatística, e diferenças no uso de medicação de resgate dificultaram a comparação direta (43).

A difelikefalina reduziu o prurido em pacientes submetidos à hemodiálise. Uma diminuição mínima de três pontos na escala de intensidade ocorreu em 49,1% dos participantes tratados e em 27,9% daqueles que receberam placebo, acompanhada por melhora de medidas relacionadas à qualidade de vida (44).

A administração intratecal de ziconotida em pacientes com dor refratária associada a câncer ou síndrome da imunodeficiência adquirida produziu redução média aproximada de 53,1% na intensidade da dor, em comparação com 18,1% no grupo placebo. A resposta clínica ocorreu em aproximadamente 50% e 17,5% dos participantes, respectivamente (45).

O cilengitide não demonstrou benefício no glioblastoma recém-

diagnosticado. A sobrevida global mediana foi de 26,3 meses tanto entre os pacientes que receberam o peptídeo associado ao tratamento padrão quanto entre aqueles submetidos apenas ao tratamento convencional, com *hazard ratio* de 1,02 (46).

Nos estudos com bremelanotida, foram observados aumento estatisticamente significativo dos escores de desejo sexual e redução do sofrimento relacionado ao baixo desejo em mulheres pré-menopáusicas. O efeito sobre o número de eventos sexuais satisfatórios foi menos consistente, e náusea foi registrada em aproximadamente 40% das participantes tratadas (47).

Neurologia e outras condições clínicas

A exenatida semanal foi avaliada em pacientes com doença de Parkinson em ensaio clínico de fase 2. Após 48 semanas de tratamento e um período adicional de retirada, a diferença ajustada na pontuação motora foi de aproximadamente -3,5 pontos a favor da exenatida. O resultado representou sinal exploratório de possível persistência do efeito, mas o estudo não apresentou poder estatístico para comprovar modificação da progressão da doença (48).

Na protoporfiria eritropoiética, os implantes subcutâneos de afamelanotida aumentaram o período de exposição à luz solar sem dor, reduziram a frequência de reações fototóxicas e melhoraram a qualidade de vida. Nos Estados Unidos, a mediana de exposição solar sem dor foi de aproximadamente 69,4 horas com afamelanotida e de 40,8 horas com placebo. Na população europeia, as medianas foram de 6,0 e 0,8 horas, respectivamente (49).

O NLY01, agonista peguilado do receptor de GLP-1, não melhorou significativamente o desfecho primário em pacientes com doença de Parkinson inicial não tratada. Nenhuma das doses avaliadas produziu benefícios consistentes nos principais desfechos motores ou não motores após 36 semanas (50).

Segurança e tolerabilidade

Os eventos adversos variaram conforme a classe farmacológica e a via de administração. Náusea, vômitos, diarreia, constipação, redução do apetite e outros sintomas gastrointestinais foram predominantes entre os agonistas dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon (16–29). A frequência desses eventos geralmente aumentou com a dose e durante os períodos de escalonamento,

embora a maioria tenha apresentado intensidade leve ou moderada.

As terapias subcutâneas estiveram associadas a reações locais, particularmente frequentes com enfuvirtida e também observadas com setmelanotida e bremelanotida (30,31,41,42,47). A hiperpigmentação cutânea foi característica dos agonistas melanocortínicos setmelanotida e afamelanotida (30,31,49). A pasireotida apresentou maior frequência de hiperglicemia em comparação com a octreotida, enquanto a ziconotida esteve associada a eventos neurológicos e neuropsiquiátricos clinicamente relevantes (40,45).

Nos estudos envolvendo dispositivos ingeríveis e líquidos iônicos, a segurança foi avaliada predominantemente em modelos animais e por períodos reduzidos. Embora não tenham sido identificadas perfurações extensas ou toxicidades agudas impeditivas nos experimentos descritos, não foi possível avaliar adequadamente inflamação crônica, falhas mecânicas, toxicidade cumulativa ou segurança após administrações repetidas (9–11).

Avaliação metodológica e risco de viés

Os grandes ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo apresentaram, de modo geral, procedimentos adequados de randomização, comparabilidade basal e mensuração padronizada dos desfechos. Essa característica foi identificada principalmente nos programas PIONEER, STEP, SELECT e SURMOUNT e nos estudos de vosoritida, teriparatida, abaloparatida, lanreotida, difelikefalina, ziconotida e afamelanotida (16,19–25,28,32,36–39,44,45,49).

Maior possibilidade de viés foi observada em ensaios abertos ou sem grupo controle paralelo, como os estudos de octreotida oral, semaglutida versus empagliflozina, tirzepatida versus semaglutida, tirzepatida versus insulina glargina, setmelanotida em obesidades monogênicas, enfuvirtida e cilengitide (13,17,26,27,30,41,42,46). Nesses estudos, o conhecimento da intervenção poderia influenciar adesão, manejo concomitante, relato de sintomas ou decisões terapêuticas, embora a utilização de desfechos laboratoriais ou objetivos tenha reduzido parcialmente esse risco.

As investigações em doenças raras apresentaram limitações relacionadas às pequenas amostras e à ausência de poder para detectar eventos incomuns ou

diferenças entre subgrupos. Os estudos farmacocinéticos foram limitados principalmente pelo número reduzido de participantes, pela seleção de voluntários saudáveis e pela elevada variabilidade da absorção oral. Nos estudos pré-clínicos, as principais limitações foram ausência de avaliação em humanos, diferenças anatômicas e fisiológicas entre modelos animais e pacientes, curta duração dos experimentos e informações incompletas sobre cegamento, alocação e reprodutibilidade.

Síntese geral dos resultados

Os resultados demonstraram que modificações estruturais e tecnologias farmacêuticas foram capazes de aumentar a estabilidade, prolongar a meia-vida e viabilizar novas formas de administração de diferentes peptídeos. A lipidização e a ligação à albumina apresentaram resultados consistentes para prolongamento da exposição sistêmica, enquanto promotores de absorção, formulações orais, implantes, sistemas de depósito e dispositivos ingeríveis ampliaram as possibilidades de administração (1–15).

Os ensaios clínicos demonstraram benefícios terapêuticos em diabetes tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, obesidades genéticas, acondroplasia,

síndrome do intestino curto, osteoporose, tumores neuroendócrinos, HIV resistente, angioedema hereditário, prurido associado à hemodiálise, dor refratária, transtorno do desejo sexual hipotativo e protoporfiria eritropoiética (16–45,47,49).

Entretanto, os resultados negativos com cilengitide e NLY01 demonstraram que estabilidade molecular, prolongamento da meia-vida e plausibilidade biológica não garantem eficácia clínica quando a exposição no tecido-alvo, a seleção do receptor ou a relação entre o mecanismo farmacológico e a fisiopatologia são insuficientes (46,50).

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram que as terapias baseadas em peptídeos deixaram de ocupar um espaço restrito à reposição hormonal ou ao tratamento de condições endócrinas específicas e passaram a constituir uma plataforma terapêutica aplicável a doenças metabólicas, cardiovasculares, genéticas, gastrointestinais, oncológicas, infecciosas, neurológicas e dolorosas. A análise dos 50 estudos evidenciou que o avanço clínico dessa classe não decorreu apenas da identificação de novos alvos

biológicos, mas principalmente da capacidade de modificar a estrutura, a formulação e a via de administração das moléculas para superar degradação enzimática, curta meia-vida, rápida depuração, baixa permeabilidade e distribuição tecidual inadequada.

A elevada especificidade dos peptídeos para receptores e vias de sinalização constitui uma de suas principais vantagens farmacológicas. Essa característica permite reproduzir mecanismos fisiológicos, bloquear interações moleculares específicas ou direcionar agentes terapêuticos a tecidos que expressem determinados receptores. Entretanto, a seletividade biológica não é suficiente para garantir sucesso clínico. A molécula precisa permanecer estável durante a produção, o armazenamento e a administração, alcançar a circulação ou o compartimento de ação em concentração adequada e manter exposição pelo tempo necessário para produzir resposta terapêutica. Os resultados analisados indicam, portanto, que a eficácia clínica dos peptídeos depende da integração entre farmacodinâmica, farmacocinética, tecnologia farmacêutica e seleção apropriada da população-alvo.

Estabilidade molecular e
prolongamento da exposição

A lipidação e a ligação reversível à albumina constituíram as estratégias mais consolidadas para prolongar a exposição sistêmica dos peptídeos. O desenvolvimento da semaglutida demonstrou que a substituição de aminoácidos vulneráveis à degradação, associada à acilação com cadeia lipídica, pode aumentar a resistência à dipeptidil peptidase-4 e reduzir simultaneamente a depuração renal e proteolítica (6). A demonstração de que a ligação à albumina exerce papel predominante na circulação prolongada dos peptídeos incretínicos lipidizados reforça que a extensão da meia-vida não depende apenas da proteção direta dos sítios de clivagem, mas também da modificação da distribuição e da disponibilidade da fração livre da molécula (7).

A albumina funciona, nesse contexto, como reservatório circulante, reduzindo a filtração glomerular e a exposição imediata às enzimas proteolíticas. Essa estratégia permitiu transformar peptídeos originalmente associados a curta duração de ação em medicamentos administrados uma vez por semana. O sucesso clínico de semaglutida e tirzepatida demonstra que a redução da frequência de administração pode coexistir com elevada potência farmacológica e controle

relativamente previsível da exposição (22–28).

A restrição conformacional e outras modificações estruturais também apresentaram capacidade de aumentar a estabilidade. Ao reduzir a flexibilidade da molécula e dificultar o acesso das proteases a regiões vulneráveis, essas modificações podem prolongar a integridade do peptídeo e, em determinados casos, alterar sua afinidade ou seletividade pelos receptores. Os resultados pré-clínicos com análogos de GLP-1 modificados demonstraram aumento da duração da atividade hipoglicemiante, embora a transposição desses achados para humanos permaneça dependente de avaliações de imunogenicidade, toxicidade e comportamento farmacocinético (8).

A PEGuilação, exemplificada pelo NLY01, representa outra estratégia para ampliar o volume hidrodinâmico, retardar a depuração e prolongar a meia-vida plasmática. Contudo, o resultado clínico negativo desse medicamento na doença de Parkinson demonstra que uma exposição sistêmica prolongada não significa necessariamente concentração adequada no sistema nervoso central ou interação efetiva com o mecanismo patológico relevante (50). A estabilidade

plasmática deve, portanto, ser diferenciada da biodisponibilidade no tecido-alvo. Uma molécula pode permanecer por períodos prolongados na circulação sem atravessar barreiras biológicas, atingir células específicas ou alcançar concentrações farmacologicamente ativas no compartimento de interesse.

O desenvolvimento da ecnoglutida acrescentou outra dimensão à engenharia peptídica, ao combinar prolongamento farmacocinético com sinalização preferencial por determinadas vias intracelulares (15). O agonismo enviesado busca favorecer respostas associadas à eficácia e reduzir mecanismos relacionados à dessensibilização ou aos efeitos adversos. Embora biologicamente plausível, essa estratégia ainda requer demonstração clínica de que diferenças observadas em modelos celulares resultam em vantagens terapêuticas mensuráveis. A preferência por uma via de sinalização não deve ser interpretada automaticamente como superioridade clínica.

Administração oral e desafios da biodisponibilidade

A administração oral permanece uma das principais fronteiras das terapias peptídicas. A degradação pelo pH

gástrico e pelas proteases digestivas, a elevada massa molecular, a polaridade e a limitada passagem pelo epitélio intestinal tornam a biodisponibilidade oral naturalmente reduzida. A semaglutida oral demonstrou que essas barreiras podem ser parcialmente superadas por meio de um promotor de absorção capaz de modificar temporariamente o microambiente gástrico e favorecer o transporte transcelular (1).

O mecanismo localizado da associação com SNAC representa uma inovação farmacêutica importante, mas os estudos farmacocinéticos mostraram que a absorção continua dependente de condições rigorosas. O período de jejum, o volume de água, o intervalo até a alimentação, o tempo de erosão do comprimido e a administração concomitante de outros medicamentos influenciaram a exposição sistêmica (2–4,12). Esses resultados indicam que a formulação oral reduz a necessidade de injeções, porém transfere parte da complexidade para o comportamento do paciente.

A exigência de administração em jejum e de intervalo antes da ingestão de alimentos ou outros medicamentos pode afetar a adesão, sobretudo em pacientes com polifarmácia, rotinas irregulares ou

alterações da motilidade gástrica. Além disso, a redução da exposição à semaglutida quando múltiplos comprimidos foram administrados simultaneamente sugere que a presença física de outros produtos no estômago pode interferir na erosão, no contato mucosal ou no microambiente produzido pelo promotor de absorção (3). A biodisponibilidade oral de peptídeos deve, portanto, ser compreendida como resultado da interação entre molécula, excipientes, forma farmacêutica, fisiologia gastrointestinal e comportamento de uso.

A bioequivalência obtida com uma formulação de segunda geração de semaglutida demonstra que aperfeiçoamentos farmacêuticos podem reduzir a quantidade de princípio ativo necessária para alcançar exposição semelhante (5). Esse resultado possui implicações industriais e ambientais, considerando que formulações peptídicas podem exigir quantidades relativamente elevadas da molécula para compensar a baixa fração absorvida. Entretanto, a bioequivalência não comprova maior adesão, menor variabilidade clínica ou superioridade terapêutica e deve ser interpretada dentro de seu objetivo farmacocinético específico.

A experiência com octreotida oral mostrou que a conversão de um tratamento parenteral para uma formulação oral pode preservar o controle bioquímico em parte dos pacientes, mas não em todos (13). Esse resultado demonstra que a exposição média observada em uma população não elimina a variabilidade individual. Diferenças na anatomia, motilidade, secreção gástrica, uso de medicamentos, adesão às instruções e características da doença podem determinar perda da resposta após a mudança da via de administração.

Tecnologias baseadas em líquidos iônicos e dispositivos ingeríveis procuram superar as barreiras gastrointestinais por mecanismos distintos. Os líquidos iônicos combinam proteção contra degradação e aumento da permeabilidade epitelial, enquanto os dispositivos SOMA e LUMI transformam funcionalmente a administração oral em uma aplicação parenteral realizada internamente no estômago ou no intestino (9–11). Essas abordagens demonstraram resultados pré-clínicos promissores, porém apresentam desafios próprios, incluindo segurança mecânica, precisão de posicionamento, risco de lesão, variabilidade anatômica, funcionamento em pacientes com doenças

gastrointestinais e desempenho após administrações repetidas.

A incorporação dessas tecnologias na prática clínica dependerá de demonstração de que o benefício de evitar injeções externas supera a complexidade, o custo e os riscos dos dispositivos. Também será necessário avaliar produção em larga escala, estabilidade durante transporte, compatibilidade com diferentes peptídeos e possibilidade de falhas na liberação. Os resultados pré-clínicos representam provas de conceito relevantes, mas ainda não demonstram equivalência clínica a sistemas parenterais convencionais.

Predomínio e sucesso das terapias incretínicas

A elevada representação dos agonistas de GLP-1, GIP e glucagon na base reflete o rápido desenvolvimento dessa classe e a consistência dos resultados clínicos obtidos nas últimas décadas. A semaglutida oral reduziu a hemoglobina glicada e o peso corporal em diferentes estágios do diabetes tipo 2, incluindo pacientes em monoterapia, em uso de metformina, com comprometimento renal ou tratados com insulina (16–21). A eficácia observada apesar da baixa biodisponibilidade oral demonstra que uma pequena fração

absorvida pode ser suficiente quando a molécula possui elevada potência, meia-vida prolongada e dose ajustada para compensar as perdas gastrointestinais.

Os resultados com semaglutida subcutânea demonstraram benefícios de maior magnitude na obesidade, com reduções ponderais clinicamente relevantes e melhora de desfechos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular estabelecida (22–24). O estudo SELECT ampliou a relevância dessa classe ao demonstrar redução de eventos cardiovasculares em pessoas com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, indicando que os benefícios não se limitam ao controle glicêmico (24).

A tirzepatida representou a progressão do agonismo simples para o agonismo hormonal combinado. A ativação simultânea dos receptores GIP e GLP-1 produziu reduções superiores da hemoglobina glicada e do peso em comparação com placebo, insulina glargina e semaglutida 1 mg em diferentes ensaios (25–28). Esses resultados sugerem que a integração de múltiplas vias metabólicas em uma única molécula pode aumentar a magnitude da resposta terapêutica.

A retatrutida ampliou esse princípio por meio do agonismo dos receptores

GIP, GLP-1 e glucagon, produzindo perdas ponderais expressivas em estudo de fase 2 (29). Contudo, a inclusão da atividade glucagonérgica também pode introduzir efeitos fisiológicos adicionais, como aumento da frequência cardíaca, alterações no gasto energético e possíveis repercussões hepáticas ou cardiovasculares. A magnitude da perda de peso observada em estudos iniciais não substitui a necessidade de avaliação de segurança prolongada, manutenção dos resultados e impacto sobre massa muscular, composição corporal e desfechos clínicos.

Os benefícios das terapias incretínicas devem ser ponderados em relação à elevada frequência de efeitos gastrointestinais e à possibilidade de interrupção do tratamento. Náusea, vômitos, diarreia, constipação e redução do apetite ocorreram de forma recorrente e apresentaram relação com dose e escalonamento. Embora frequentemente leves ou moderados, esses eventos podem comprometer adesão e permanência no tratamento.

Outro aspecto relevante é a manutenção dos resultados após a suspensão. Os ensaios analisados demonstraram eficácia durante o período de uso, mas não estabeleceram que a

perda de peso ou os benefícios metabólicos sejam permanentemente preservados sem continuidade terapêutica. Essa característica aproxima o tratamento farmacológico da obesidade do manejo de outras doenças crônicas, nas quais a retirada do medicamento pode permitir a recorrência dos mecanismos fisiopatológicos.

Medicina de precisão e doenças raras

Os estudos com setmelanotida demonstram a aplicação mais direta da medicina de precisão na terapêutica peptídica. A eficácia foi observada em pacientes com alterações genéticas específicas da via melanocortínica, nas quais a ativação farmacológica do receptor MC4R pode restaurar parcialmente uma sinalização comprometida (30,31). A resposta diferenciada entre deficiência de POMC/PCSK1, deficiência de LEPR e síndrome de Bardet-Biedl demonstra que a presença de obesidade grave, isoladamente, não é suficiente para indicar o tratamento. O diagnóstico molecular e a posição do defeito na via de sinalização determinam a probabilidade de resposta.

As pequenas amostras desses estudos são uma consequência inevitável

da raridade das condições. Nesse contexto, a força da evidência não pode ser avaliada apenas pelo número de participantes. Magnitude do efeito, coerência biológica, reprodutibilidade, reversibilidade da resposta e ausência de alternativas terapêuticas devem ser considerados conjuntamente. Entretanto, o pequeno número de indivíduos limita a identificação de eventos adversos raros, diferenças entre variantes genéticas e durabilidade dos benefícios.

A vosoritida também representa uma terapia peptídica direcionada a uma alteração molecular definida. Ao modular a via relacionada ao FGFR3, o análogo do peptídeo natriurético tipo C aumentou a velocidade de crescimento em crianças com acondroplasia (32). Ainda assim, velocidade de crescimento é um desfecho intermediário. O impacto sobre altura adulta, funcionalidade, estenose do forame magno, compressão medular, mobilidade e qualidade de vida necessita de acompanhamento prolongado.

A afamelanotida demonstrou que implantes peptídicos de liberação prolongada podem produzir benefício em doenças raras caracterizadas por exposição ambiental desencadeante (49). O aumento do tempo de exposição solar sem dor e a redução de reações

fototóxicas constituem resultados clinicamente relevantes. Contudo, o bronzamento induzido pelo medicamento pode revelar a alocação e influenciar comportamento e relato dos participantes.

Aplicações gastrointestinais e ação local

Os estudos com teduglutida, linaclotida e plecanatida demonstraram que nem todas as terapias peptídicas necessitam de elevada biodisponibilidade sistêmica. A teduglutida utiliza uma modificação estrutural para resistir à degradação e prolongar a ação intestinoatrófica do GLP-2, resultando em maior capacidade absorptiva e redução do suporte parenteral na síndrome do intestino curto (33).

Em contraste, linaclotida e plecanatida foram desenvolvidas para atuar predominantemente no lúmen intestinal e na superfície apical do epitélio, com absorção sistêmica mínima (34,35). Essa característica reduz a exposição de outros órgãos e limita efeitos adversos sistêmicos. A diarreia, principal evento adverso, decorre do próprio mecanismo de aumento da secreção intestinal.

Esses exemplos demonstram que baixa biodisponibilidade sistêmica nem sempre constitui uma limitação. Quando o alvo farmacológico está localizado no trato gastrointestinal, a permanência luminal pode ser desejável. O desenvolvimento do peptídeo deve ser orientado pela localização do alvo, e não pela busca indiscriminada de maiores concentrações plasmáticas.

Saúde óssea e dependência da exposição intermitente

A teriparatida e a abaloparatida demonstraram benefícios na prevenção de fraturas e no aumento da densidade mineral óssea (36,37). Essas terapias ilustram a importância do padrão temporal da exposição. A administração intermitente de agonistas do receptor do paratormônio favorece atividade anabólica óssea, enquanto exposição contínua pode produzir efeitos fisiológicos distintos.

A necessidade de administração subcutânea diária representa uma barreira potencial à adesão. Entretanto, a magnitude da redução de fraturas demonstra que vias parenterais podem permanecer clinicamente aceitáveis quando os benefícios são relevantes e as alternativas são limitadas. O desenvolvimento de formulações de

maior duração ou dispositivos de administração menos invasivos poderá ampliar a conveniência sem comprometer o padrão de sinalização necessário.

Oncologia e direcionamento por receptores

As aplicações oncológicas demonstraram resultados contrastantes. A lanreotida de liberação prolongada retardou a progressão de tumores neuroendócrinos, confirmando que a ativação de receptores de somatostatina pode exercer efeitos antiproliferativos além do controle hormonal (38). A formulação depot foi fundamental para manter exposição sustentada e reduzir a frequência de aplicação.

O ^{177}Lu -DOTATATE representa uma estratégia mais complexa, na qual o peptídeo atua como vetor de reconhecimento molecular e direciona um radionuclídeo às células tumorais que expressam receptores de somatostatina (39). O benefício expressivo na sobrevida livre de progressão demonstra o potencial dos conjugados peptídicos para entrega seletiva de agentes citotóxicos ou radioativos.

A eficácia dessa abordagem depende da expressão do receptor, da internalização do complexo, da

distribuição tumoral e da proteção dos tecidos não alvo. A seleção dos pacientes por imagem molecular constitui parte essencial do tratamento e reforça a integração entre diagnóstico e terapia.

Em contraste, o cilengitide não melhorou a sobrevida no glioblastoma, apesar de seu racional como inibidor de integrinas e dos resultados preliminares que sustentaram o desenvolvimento clínico (46). O fracasso pode estar relacionado à baixa exposição no tecido tumoral, à complexidade da angiogênese, à redundância de vias moleculares ou à inadequação do esquema de administração. Esse resultado demonstra que afinidade pelo alvo em condições experimentais não garante modulação suficiente em um microambiente tumoral heterogêneo.

A inclusão de estudos negativos é fundamental para reduzir interpretações excessivamente otimistas e compreender os determinantes do fracasso translacional. A ausência de benefício com cilengitide e NLY01 mostra que o desenvolvimento de peptídeos deve incorporar marcadores de exposição no tecido-alvo, confirmação de engajamento do receptor e critérios de seleção biológica dos participantes.

Infectologia, dor e outras indicações

A enfuvirtida comprovou que peptídeos podem bloquear diretamente processos essenciais à entrada viral. A redução da carga viral em pacientes com HIV multirresistente representou avanço importante em um período de opções terapêuticas limitadas (41,42). Entretanto, a administração subcutânea duas vezes ao dia e a elevada frequência de reações locais reduziram sua conveniência. O caso da enfuvirtida demonstra que eficácia biológica significativa pode ser limitada por baixa estabilidade, ausência de formulação oral e carga de administração.

O icatibanto, por sua vez, apresentou rápida ação como antagonista do receptor B2 da bradicinina em crises de angioedema hereditário (43). A inconsistência entre os comparadores reforça a necessidade de interpretar o conjunto dos estudos, considerando medicação de resgate, desfechos subjetivos e características do episódio agudo.

A difelikefalina demonstrou que restrição da distribuição ao compartimento periférico pode ser utilizada como estratégia de segurança. Por apresentar limitada penetração no sistema nervoso central, o agonista do receptor κ -opioide foi desenvolvido para

reduzir prurido com menor risco de efeitos centrais típicos dos opioides (44).

A ziconotida representa situação oposta, na qual a barreira hematoencefálica impede a administração sistêmica eficaz e exige aplicação intratecal (45). O benefício analgésico foi relevante em pacientes com dor refratária, mas a complexidade da via e os eventos neuropsiquiátricos restringem o uso a situações selecionadas. Esse contraste demonstra que a distribuição pode ser deliberadamente limitada ou diretamente contornada conforme a localização do alvo e o perfil de segurança desejado.

A bremelanotida produziu melhora estatística de medidas de desejo e sofrimento, porém os efeitos absolutos foram modestos e a náusea foi frequente (47). Em condições avaliadas por desfechos subjetivos, a relevância clínica deve ser analisada além da significância estatística, considerando magnitude, tolerabilidade, preferências dos pacientes e possibilidade de quebra do mascaramento.

Neurologia e barreira hematoencefálica

Os resultados neurológicos foram heterogêneos. A exenatida apresentou sinal exploratório de benefício motor na

doença de Parkinson, mas o estudo foi pequeno e não suficiente para comprovar efeito modificador da doença (48). A persistência da diferença após o período de retirada gerou hipótese de neuroproteção, porém alterações em escalas clínicas podem ser influenciadas por variabilidade, efeitos sintomáticos residuais e características basais.

O estudo com NLY01 não confirmou benefício em pacientes com doença inicial (50). A discrepância entre os resultados pode estar relacionada a diferenças moleculares, dose, população, duração, estágio da doença ou penetração cerebral. Também é possível que a modulação de GLP-1 não produza efeito clínico relevante em todos os subgrupos de Parkinson.

Esses estudos demonstram a dificuldade de desenvolver peptídeos para doenças do sistema nervoso central. Além da estabilidade plasmática, é necessário atravessar a barreira hematoencefálica, atingir células específicas, preservar atividade no ambiente cerebral e produzir efeito mensurável em doenças de progressão lenta. Estudos futuros deverão incorporar biomarcadores de exposição central e engajamento do alvo para distinguir falha farmacodinâmica de falha de distribuição.

Segurança, tolerabilidade e adesão

O perfil de segurança variou amplamente entre as classes. Os agonistas incretínicos apresentaram predominância de eventos gastrointestinais, geralmente relacionados à dose e ao período de escalonamento. As terapias melanocortínicas estiveram associadas à hiperpigmentação, enquanto análogos de somatostatina apresentaram efeitos metabólicos distintos conforme o perfil de afinidade pelos receptores.

As reações no local da injeção foram particularmente relevantes para a enfuvirtida e também ocorreram com setmelanotida e bremelanotida. Esses eventos demonstram que tolerabilidade local e frequência de administração podem influenciar a utilidade clínica de uma terapia, mesmo quando sua eficácia é demonstrada.

A via de administração deve ser considerada componente do benefício terapêutico, e não apenas característica técnica. Formulações semanais, implantes e sistemas depot podem reduzir a frequência de aplicação, enquanto vias intratecais ou injeções frequentes restringem o tratamento a contextos específicos. A conveniência deve ser avaliada em conjunto com eficácia,

segurança, custo, treinamento e capacidade de acompanhamento.

Qualidade metodológica e interpretação da evidência

Os grandes ensaios randomizados forneceram evidências robustas para várias indicações, particularmente diabetes, obesidade, prevenção cardiovascular, osteoporose e tumores neuroendócrinos. Entretanto, grande parte do desenvolvimento clínico foi financiada pelos fabricantes, o que exige atenção a seleção de comparadores, escolha de doses, definição de desfechos e relato de análises secundárias.

Ensaio aberto apresentou maior possibilidade de viés relacionado a conhecimento da intervenção, adesão, manejo concomitante e relato de eventos. Ainda assim, o uso de desfechos objetivos, como hemoglobina glicada, carga viral, fraturas, progressão radiológica e mortalidade, reduziu parcialmente essa limitação.

Os estudos pré-clínicos forneceram informações essenciais sobre mecanismos, mas não devem receber o mesmo peso dos ensaios clínicos. Diferenças anatômicas, metabólicas e imunológicas podem modificar absorção, distribuição e toxicidade. Dispositivos que funcionam

em suínos ou roedores precisam demonstrar segurança, precisão e reprodutibilidade em humanos antes de serem considerados alternativas clínicas.

A heterogeneidade entre moléculas, doenças, vias e desfechos impediu uma estimativa quantitativa global. A síntese temática, orientada pelas recomendações do SWiM, permitiu preservar as diferenças entre estudos e evitar a produção de um efeito combinado sem significado clínico (55). Uma metanálise poderia ser considerada em revisões futuras restritas a moléculas, indicações e desfechos homogêneos.

Limitações da revisão

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas. A busca principal foi concentrada no PubMed/MEDLINE, com complementação por rastreamento de referências, Crossref e registros dos periódicos. Embora essa estratégia tenha permitido identificar estudos relevantes e rastreáveis, a ausência de uma busca sistemática independente em todas as bases internacionais pode ter limitado a sensibilidade da recuperação.

A amplitude da pergunta exigiu a inclusão de estudos clínicos, farmacocinéticos, mecanísticos e pré-

clínicos. Essa abordagem proporcionou visão integrada do desenvolvimento de peptídeos, mas aumentou a heterogeneidade e impediu comparação direta entre todos os estudos.

A concentração de pesquisas em agonistas incretínicos pode ter produzido representação desproporcional das aplicações metabólicas em relação a outras áreas. Esse predomínio reflete o volume recente de pesquisas, mas não necessariamente a importância relativa de todas as classes de peptídeos.

O protocolo não foi registrado prospectivamente em plataforma pública, o que reduz a possibilidade de verificação externa das decisões metodológicas anteriores à seleção. Ainda assim, os critérios de elegibilidade e a estrutura de síntese foram definidos antes da consolidação final da amostra.

Também não foi atribuída uma classificação única de certeza pelo GRADE, porque os estudos responderam a perguntas distintas e incluíram desenhos incompatíveis com uma avaliação global. A qualidade foi ponderada conforme desenho, risco de viés, consistência, precisão e aplicabilidade.

Implicações e perspectivas futuras

O desenvolvimento futuro das terapias peptídicas deverá priorizar estratégias capazes de combinar estabilidade, biodisponibilidade, seletividade tecidual, segurança e conveniência. Formulações orais mais eficientes poderão reduzir a quantidade de princípio ativo e a variabilidade da absorção. Sistemas de liberação responsivos ao pH, às enzimas ou a marcadores locais podem aumentar a precisão da entrega.

A utilização de conjugados peptídeo-fármaco, radionuclídeos e sistemas direcionados por receptores apresenta potencial especialmente relevante em oncologia. Entretanto, o sucesso dependerá de seleção adequada dos pacientes, confirmação da expressão do alvo e avaliação da distribuição intratumoral.

Na neurologia, novas estratégias deverão favorecer transporte através da barreira hematoencefálica ou administração intranasal, além de incluir biomarcadores que confirmem exposição e engajamento do alvo. A ausência desses dados dificulta distinguir ineficácia farmacológica de concentração cerebral insuficiente.

A incorporação de modelagem computacional, inteligência artificial,

química de peptídeos e métodos de triagem de alta capacidade poderá acelerar a identificação de sequências estáveis, reduzir imunogenicidade e prever interações com receptores. Contudo, a otimização computacional deverá ser acompanhada por validação experimental e clínica rigorosa.

Também serão necessários estudos comparativos independentes, avaliações de custo-efetividade e pesquisas de implementação. O benefício demonstrado em ensaios controlados pode ser reduzido na prática por adesão, custo, armazenamento, treinamento, disponibilidade de dispositivos e desigualdade de acesso.

Em síntese, as terapias peptídicas demonstraram elevada versatilidade e benefícios clínicos relevantes em múltiplas áreas da medicina. O sucesso foi maior quando modificações estruturais, formulação, via de administração e mecanismo fisiopatológico foram desenvolvidos de forma integrada. Persistem, entretanto, desafios relacionados à degradação, absorção, distribuição tecidual, tolerabilidade, produção e acesso. Os resultados negativos incluídos nesta revisão reforçam que prolongar a meia-vida ou aumentar a estabilidade não é

suficiente quando o peptídeo não alcança o tecido-alvo ou não modula um mecanismo determinante da doença. A próxima geração de medicamentos peptídicos deverá, portanto, integrar engenharia molecular, farmacologia de precisão e tecnologias de entrega para transformar potência biológica em benefício clínico consistente.

CONCLUSÃO

As terapias baseadas em peptídeos consolidaram-se como uma plataforma farmacológica de elevada relevância para a medicina moderna, com aplicações clínicas em doenças metabólicas, cardiovasculares, genéticas, gastrointestinais, osteometabólicas, oncológicas, infecciosas, neurológicas e dolorosas. Os estudos analisados demonstraram que a seletividade por receptores, a capacidade de reproduzir mecanismos fisiológicos e a possibilidade de modificação estrutural conferem aos peptídeos vantagens importantes para o desenvolvimento de tratamentos direcionados. Entretanto, o aproveitamento desse potencial permanece diretamente condicionado à capacidade de preservar a integridade molecular, prolongar a exposição farmacológica e garantir que a molécula

alcance o tecido-alvo em concentração suficiente.

As principais estratégias empregadas para superar a degradação enzimática e a curta meia-vida incluíram substituições aminoacídicas, lipidização, ligação reversível à albumina, restrição conformacional, PEGuilação, formulações de depósito e implantes de liberação prolongada. Essas abordagens permitiram reduzir a depuração, aumentar a resistência proteolítica e ampliar os intervalos entre as administrações. Os resultados obtidos com semaglutida, tirzepatida, setmelanotida, vosoritida, teduglutida, teriparatida, lanreotida e outras moléculas demonstraram que a engenharia farmacológica adequada pode transformar peptídeos naturalmente instáveis em medicamentos com eficácia clínica consistente.

A biodisponibilidade oral permaneceu como um dos desafios mais complexos. A associação entre semaglutida e SNAC demonstrou que a absorção gástrica de um peptídeo pode ser viabilizada por alterações localizadas do microambiente e da permeabilidade epitelial. Contudo, a exposição sistêmica permaneceu dependente do jejum, do volume de água, do intervalo até a alimentação, da erosão do comprimido e

da administração concomitante de outros medicamentos. Sistemas baseados em líquidos iônicos, dispositivos auto-orientáveis e microagulhas ingeríveis apresentaram resultados pré-clínicos promissores, mas ainda necessitam de validação quanto à segurança repetida, à reprodutibilidade, à aceitabilidade, ao custo e à aplicabilidade em seres humanos.

As evidências clínicas mais robustas foram observadas entre os agonistas incretínicos. Semaglutida e tirzepatida produziram reduções expressivas da hemoglobina glicada e do peso corporal, enquanto a semaglutida também reduziu eventos cardiovasculares em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida. Os resultados iniciais com agonistas multirreceptores indicaram potencial para ampliar os efeitos metabólicos, embora a segurança e a durabilidade dos benefícios ainda exijam acompanhamento prolongado. Em outras áreas, os peptídeos demonstraram benefícios na obesidade genética, acondroplasia, síndrome do intestino curto, osteoporose, tumores neuroendócrinos, HIV multirresistente, angioedema hereditário, prurido associado à hemodiálise, dor refratária e protoporfiria eritropoiética.

Os estudos com resultados negativos também apresentaram relevância científica. A ausência de benefício clínico com cilengitide e NLY01 demonstrou que estabilidade plasmática, elevada afinidade molecular ou prolongamento da meia-vida não asseguram eficácia quando a distribuição tecidual, o engajamento do alvo ou a participação do mecanismo na fisiopatologia são inadequados. O desenvolvimento de novas terapias deve, portanto, incorporar avaliações de exposição no tecido-alvo, biomarcadores farmacodinâmicos e critérios de seleção molecular dos pacientes.

A heterogeneidade das moléculas, populações, vias de administração e desfechos impossibilitou uma síntese quantitativa global. Além disso, parte das tecnologias de absorção e liberação permanece restrita a estudos pré-clínicos, enquanto diversas aplicações clínicas foram investigadas em pequenas populações ou em doenças raras. A concentração de estudos em agonistas de GLP-1 e a ausência de registro prospectivo do protocolo também devem ser consideradas na interpretação dos achados.

Conclui-se que as terapias peptídicas apresentam elevada versatilidade e capacidade de gerar benefícios clínicos

relevantes, desde que o desenvolvimento molecular seja integrado à tecnologia farmacêutica, à farmacocinética e à fisiopatologia da doença. Os avanços futuros deverão priorizar formulações com maior estabilidade, absorção menos variável, distribuição seletiva, menor frequência de administração e melhor tolerabilidade. A combinação entre engenharia de peptídeos, sistemas inteligentes de liberação, modelagem computacional e medicina de precisão poderá ampliar o número de moléculas clinicamente viáveis e reduzir as limitações atualmente associadas à administração, biodisponibilidade e acesso ao tecido-alvo.

Assim, o sucesso das terapias baseadas em peptídeos não depende exclusivamente de sua potência biológica, mas da articulação entre estabilidade, biodisponibilidade, seletividade, segurança, conveniência e aplicabilidade clínica. Essa integração representa o principal caminho para transformar novos peptídeos e sistemas de entrega em tratamentos efetivos, reprodutíveis e acessíveis na medicina contemporânea.

REFERÊNCIAS

1. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-

- Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467). doi:10.1126/scitranslmed.aar7047.
2. Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(8):869-877. doi:10.1080/17425255.2018.1488965.
3. Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML, Jensen S, Bækdal TA. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(9):1139-1148. doi:10.1080/17425255.2021.1955856.
4. Bækdal TA, Breitschaft A, Donsmark M, Hartoft-Nielsen ML, Søndergaard FL, Borregaard J. Effect of various dosing conditions on the pharmacokinetics of oral semaglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue in a tablet formulation. *Diabetes Ther.* 2021;12(7):1915-1927. doi:10.1007/s13300-021-01078-y.
5. Nielsen MS, Brøndsted L, Kankam M, Morelli G, Nguyen D, Skjøth TV, et al. A bioequivalence study of two formulations of oral semaglutide in healthy participants. *Diabetes Ther.* 2025;16(2):269-287. doi:10.1007/s13300-024-01674-8.
6. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370-7380. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
7. Wang Y, Lomakin A, Kanai S, Alex R, Belli S, Donzelli M, et al. The molecular basis for the prolonged blood circulation of lipidated incretin peptides: peptide oligomerization or binding to serum albumin? *J Control Release.* 2016;241:25-33. doi:10.1016/j.jconrel.2016.08.035.
8. Han J, Huang Y, Chen X, Zhou F, Fei Y, Fu J. Lipidation and conformational constraining for prolonging the effects of peptides: *Xenopus* glucagon-like peptide 1 analogues with potent and long-acting hypoglycemic activity. *Eur J Pharm Sci.* 2018;123:111-123. doi:10.1016/j.ejps.2018.07.032.
9. Banerjee A, Ibsen K, Brown T, Chen R, Agatemor C, Mitragotri S. Ionic liquids for oral insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(28):7296-7301. doi:10.1073/pnas.1722338115.
10. Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, Dellal D, Silverstein D, Gao Y, et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science.* 2019;363(6427):611-615. doi:10.1126/science.aau2277.
11. Abramson A, Caffarel-Salvador E, Soares V, Minahan D, Tian RY, Lu X, et al. A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules. *Nat Med.* 2019;25(10):1512-1518. doi:10.1038/s41591-019-0598-9.
12. Bækdal TA, Donsmark M, Hartoft-Nielsen ML, Søndergaard FL, Connor A. Relationship between oral semaglutide tablet erosion and pharmacokinetics: a pharmacoscintigraphic study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(5):453-462. doi:10.1002/cpdd.938.
13. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, van der Lely AJ,

- Biermasz N, et al. Safety and efficacy of oral octreotide in acromegaly: results of a multicenter phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1699-1708. doi:10.1210/jc.2014-4113.
14. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1571-1580. doi:10.1007/s40262-018-0649-2.
15. Guo W, Xu Z, Zou H, Li F, Li Y, Feng J, et al. Discovery of ecnoglutide: a novel, long-acting, cAMP-biased glucagon-like peptide-1 analog. *Mol Metab.* 2023;75:101762. doi:10.1016/j.molmet.2023.101762.
16. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. doi:10.2337/dc19-0749.
17. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-2281. doi:10.2337/dc19-0883.
18. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019;394(10192):39-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31271-1.
19. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment: a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-527. doi:10.1016/S2213-8587(19)30192-5.
20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118.
21. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-2271. doi:10.2337/dc19-0898.
22. 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.
23. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide versus 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.
24. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
25. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó

- L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
26. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
 27. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk: a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824. doi:10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
 28. 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.
 29. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías 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.
 30. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-970. doi:10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
 31. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GA, Poitou C, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(12):859-868. doi:10.1016/S2213-8587(22)00277-7.
 32. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-692. doi:10.1016/S0140-6736(20)31541-5.
 33. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJD, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473-1481.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.09.007.
 34. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1702-1712. doi:10.1038/ajg.2012.254.
 35. Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, De La Portilla M, Prieto B, Shailubhai K, et al. A randomized phase III clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analogue, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):613-621. doi:10.1038/ajg.2016.611.
 36. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-1441.

- doi:10.1056/NEJM200105103441904.
37. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide versus placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(7):722-733. doi:10.1001/jama.2016.11136.
38. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-233. doi:10.1056/NEJMoa1316158.
39. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427.
40. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):791-799. doi:10.1210/jc.2013-2480.
41. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348(22):2175-2185. doi:10.1056/NEJMoa035026.
42. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348(22):2186-2195. doi:10.1056/NEJMoa035211.
43. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-541. doi:10.1056/NEJMoa0906393.
44. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F; KALM-1 Trial Investigators. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):222-232. doi:10.1056/NEJMoa1912770.
45. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(1):63-70. doi:10.1001/jama.291.1.63.
46. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1100-1108. doi:10.1016/S1470-2045(14)70379-1.
47. Kingsberg SA, Clayton AH, Portman D, Williams LA, Krop J, Jordan R, et al. Bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: two randomized phase 3 trials. *Obstet Gynecol*. 2019;134(5):899-908. doi:10.1097/AOG.0000000000000350.
48. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10103):1664-1675. doi:10.1016/S0140-6736(17)31585-4.
49. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey AV, Bissell DM, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med*.

- 2015;373(1):48-59.
doi:10.1056/NEJMoa1411481.
50. McGarry A, Rosanbalm S, Leinonen M, Olanow CW, To D, Bell A, et al. Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(1):37-45. doi:10.1016/S1474-4422(23)00378-2.
 51. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71.
 52. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898.
 53. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355. doi:10.1136/bmj.i4919.
 54. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:43. doi:10.1186/1471-2288-14-43.
 55. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ.* 2020;368. doi:10.1136/bmj.l6890.