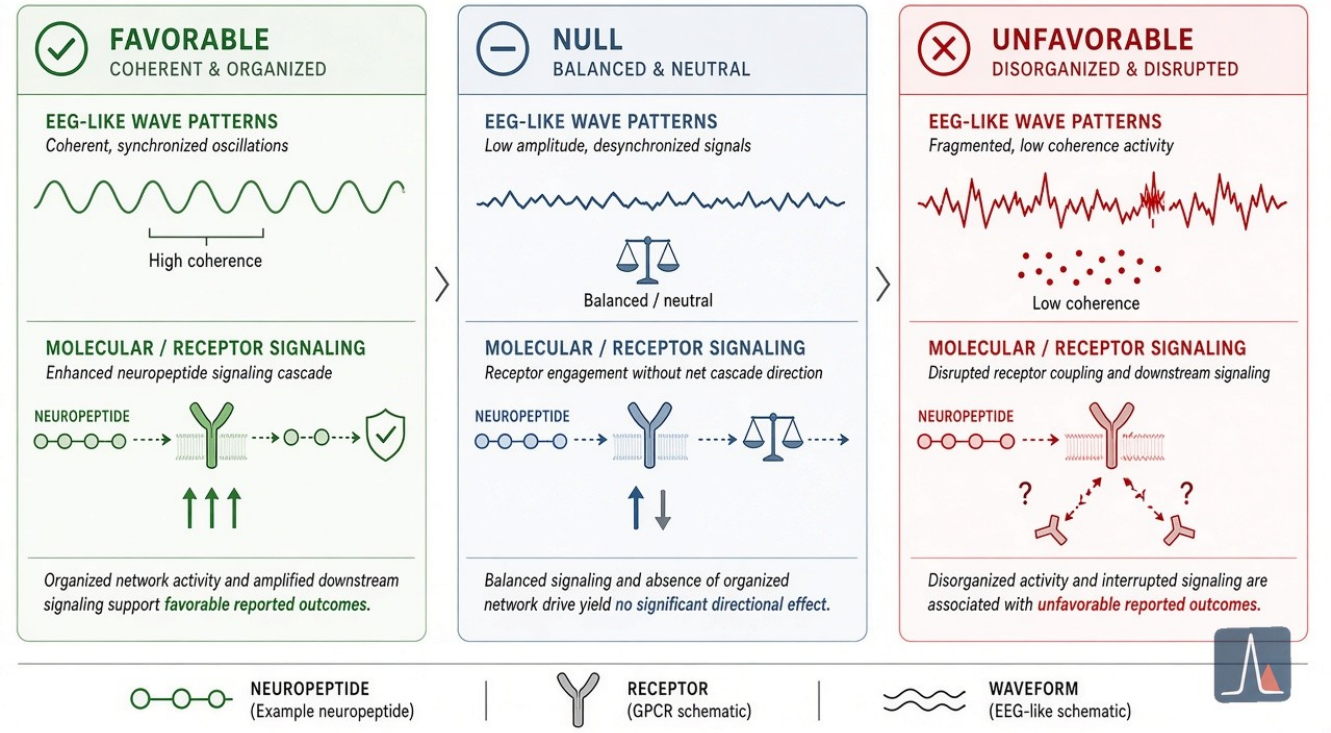
Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre o DSIP

4 de novembro de 2026

Pequenos estudos clínicos da década de 1980 sobre DSIP intravenoso em pessoas com insónia registaram melhoria da continuidade do sono, da eficiência e da função diurna em alguns ensaios, sobretudo de um grupo de investiga



Identidade química e contexto de catálogo

O DSIP (péptido indutor do sono delta, também conhecido como emideltide) é um nonapéptido sintético com a sequência de aminoácidos Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu (WAGGDASGE). É fornecido como produto químico de investigação liofilizado de elevada pureza para investigação laboratorial da biologia dos neuropeptídeos, da arquitetura do sono, das respostas ao stress e de vias relacionadas. Os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos. Relatar resultados de ensaios humanos publicados não constitui orientação para utilizar materiais de investigação em qualquer sistema vivo.

Descoberta, evidência mecanística pré-clínica e estatuto endógeno

O DSIP foi isolado em 1977 do sangue venoso cerebral de coelhos nos quais o sono tinha sido induzido eletricamente. As experiências iniciais em coelhos descreveram aumento da atividade EEG delta (ondas lentas) e de fusos após administração intraventricular, o que deu nome à molécula. Estudos animais subsequentes exploraram efeitos sobre estádios do sono, limiares de dor, atividade convulsiva, termorregulação e marcadores de stress em coelhos, ratos, gatos e murganhos. Os resultados têm sido inconsistentes entre laboratórios, espécies e modelos; alguns relatos notaram aumentos do sono de ondas lentas ou do sono não REM, enquanto

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

outros observaram efeitos limitados ou opostos. Um estudo de 2024 em murganhos, com um péptido de fusão de DSIP e elementos de atravessamento da barreira hematoencefálica, registou modulação de neurotransmissores (serotonina, glutamato, dopamina, melatonina) e melhorias comportamentais num modelo de insónia induzida por PCPA; os efeitos do DSIP nativo foram mais fracos nesse paradigma.

Do ponto de vista mecanístico, o DSIP permanece mal caracterizado. Não foi identificado qualquer gene que codifique uma proteína precursora de DSIP, nem uma sequência peptídica madura endógena confirmada correspondente ao nonapéptido isolado em humanos, nem um recetor específico, apesar de décadas de pesquisa. A semivida plasmática é curta (aproximadamente 5–10 minutos no soro humano devido a degradação enzimática). Uma revisão de 2006 no *Journal of Neurochemistry* descreveu a hipótese do DSIP como fator endógeno do sono como «extremamente mal documentada e ainda fraca» e intitulou o péptido «um enigma ainda por resolver». A imunorreatividade detetada em núcleos hipotalâmicos, hipófise, intestino e leite materno pode refletir reatividade cruzada com uma molécula relacionada, mas não identificada. Algum trabalho in vitro explorou interações com sistemas semelhantes aos opióides, monoamina oxidase ou vias MAPK, mas estas permanecem associativas e não causais. !Diagrama abstrato de três painéis do equilíbrio dos resultados de investigação sobre o DSIP Representação abstrata que separa categorias de resultados publicados sobre o DSIP na literatura pré-clínica e clínica.

Resultados favoráveis relatados em estudos humanos

Relatos clínicos iniciais, em grande parte do grupo suíço que isolou o péptido, descreveram alterações positivas nos parâmetros do sono e na função diurna. Num estudo cruzado em dupla ocultação de 1981 em seis voluntários saudáveis (PMID 6895513), uma única perfusão intravenosa matinal associou-se a um aumento mediano de 59% do tempo de sono em cerca de duas horas em comparação com placebo, sem sedação farmacológica clássica nas medidas EEG ou comportamentais; o sono da noite seguinte mostrou latência mais curta, redução do estádio 1 e melhoria da eficiência.

Em doentes de meia-idade e idosos com insónia crónica grave, avaliações polissonográficas abertas e parcialmente controladas (Schneider-Helmert, 1986, PMID 3792404; 1987, PMID 3622582) registaram normalização da eficiência do sono para níveis comparáveis aos de controlos saudáveis após administração intravenosa noturna repetida durante uma semana. As melhorias foram descritas como aparentes desde a primeira dose, com redução dos despertares, aumento do tempo total de sono e melhor alerta diurno, desempenho psicológico e humor, que persistiram numa noite de placebo pós-tratamento num dos relatos. Um resumo de 1983 de cinco pequenos estudos humanos (PMID 6689058) notou latência de indução do sono de cerca de uma hora, com efeitos até 20 horas, melhoria da tolerância ao stress e modulação da «vigilância local», conceptualizada como programação do comportamento.

Observações exploratórias abertas em pequenas coortes de doentes com dor crónica (n=7) descreveram redução da intensidade da dor em seis participantes e melhoria do humor após uma série de injeções intravenosas. Séries não controladas em doentes com abstinência de álcool ou opiáceos (1983–1984, total n de aproximadamente 170 avaliáveis) registaram resolução rápida ou melhoria marcada dos sintomas somáticos na grande maioria, com resolução mais lenta da ansiedade e da insónia; cefaleia foi ocasionalmente notada. Estes relatos contribuíram para hipóteses de efeitos antinocicetivos, de amortecimento do stress ou

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

de normalização da fisiologia perturbada. O apoio pré-clínico incluiu alguns modelos animais com elevação dos limiares de dor ou atividade anticonvulsivante. !Diagrama do equilíbrio da evidência sobre os resultados do DSIP Esquema que ilustra a distribuição de observações favoráveis, nulas e desfavoráveis na literatura sobre o DSIP.

Resultados humanos nulos, mistos, inconsistentes e desfavoráveis

Ensaios independentes de polissonografia controlados com placebo e em dupla ocultação produziram conclusões mais fracas ou nulas. Um estudo cruzado de 1987 (Monti et al.) em doentes com insónia encontrou aumentos do tempo total de sono e do sono não REM de estádio 2, mas essas diferenças já estavam presentes no início, o sono de ondas lentas não foi modificado e os autores consideraram a melhoria de «pouca significância clínica». Um estudo de 1992 em dupla ocultação, com pares emparelhados e grupos paralelos, em 16 pessoas com insónia crónica (Bes et al., PMID 1299794) registou eficiência do sono estatisticamente superior e latência do sono mais curta com DSIP versus placebo ao longo de três noites de tratamento; contudo, os efeitos foram caracterizados como fracos, em parte atribuíveis a uma alteração incidental no braço placebo, e sem melhoria da qualidade subjetiva do sono. Os autores concluíram que o tratamento de curto prazo «não é suscetível de ter benefício terapêutico importante».

Um estudo aleatorizado em 24 doentes submetidos a anestesia (2009) constatou que o DSIP como adjuvante, paradoxalmente, aligeirou a profundidade anestésica (aumento do índice BIS, alteração da atividade EEG delta e da variabilidade da frequência cardíaca no sentido oposto à hipótese do sono delta). Investigações controladas em homens saudáveis não encontraram efeito significativo do DSIP sobre a secreção de ACTH ou cortisol estimulada por CRH ou por refeição, não sustentando as ações inibitórias hipotetizadas sobre o eixo HPA. As medições da imunorreatividade plasmática semelhante ao DSIP têm sido inconsistentes e não se correlacionaram de forma fiável com os estádios do sono ou com os resultados clínicos entre estudos.

O padrão global notado por várias sínteses de 2026 é que ensaios mais rigorosamente controlados tenderam a produzir resultados menores, mais fracos ou nulos em comparação com relatos anteriores do grupo da descoberta. Não foram publicados ensaios aleatorizados controlados de grande escala e modernos com padrões polissonográficos contemporâneos. Nenhum estudo humano examinou a via subcutânea usada em alguns contextos laboratoriais ou de manipulação; todos os dados de eficácia são intravenosos. !Tríptico abstrato de evidência favorável, nula e desfavorável sobre o DSIP Separação geométrica de resultados publicados favoráveis, nulos e desfavoráveis sobre o DSIP.

Sínteses de evidência, avaliações regulamentares, perfil de segurança e limitações recorrentes

Uma revisão de 2006 no *Journal of Neurochemistry* (Kovalzon e Strekalova, PMID 16539679) destacou a ausência de um gene, precursor ou recetor de DSIP e questionou se a imunorreatividade medida representa o nonapéptido isolado ou uma entidade relacionada. Revisões narrativas e briefings regulamentares de 2026 chegaram a conclusões semelhantes: a base de evidência humana consiste em aproximadamente 200 participantes em estudos pequenos e datados, com metodologias heterogéneas, frequente ausência de controlos placebo adequados nos relatos positivos e sem replicação segundo padrões atuais. O briefing de 2026

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

do Pharmacy Compounding Advisory Committee da FDA dos EUA descreveu os dados de insónia por via intravenosa como «inconclusivos e, no melhor dos casos, preliminares», notou que mesmo as respostas positivas deixavam por esclarecer se as alterações eram clinicamente significativas, considerou insuficiente a evidência para as indicações propostas (insónia crónica, narcolepsia, abstinência de opióides) e destacou a ausência completa de dados de eficácia ou segurança para vias não intravenosas. O comité consultivo votou contra a recomendação do DSIP para a lista de substâncias a granel 503A — o único péptido entre vários analisados a receber este resultado.

Os relatos de segurança nos pequenos ensaios publicados descreveram o DSIP como geralmente bem tolerado quando administrado lentamente por perfusão intravenosa, sem efeitos secundários psicológicos, fisiológicos ou bioquímicos importantes e sem sedação diurna nos estudos do sono. Cefaleia transitória, náuseas, sudação ou hipotensão ligeira surgiram em algumas observações no contexto de abstinência; eventos adversos graves não foram prominentemente relatados na literatura do sono. Contudo, a base de evidência escassa, a semivida curta, o potencial de imunogenicidade ou impurezas em formas de investigação ou manipuladas e a ausência de dados a longo prazo limitam as conclusões de segurança. Não existem meta-análises de ensaios aleatorizados devido à heterogeneidade e à antiguidade dos estudos.

As limitações recorrentes incluem amostras muito pequenas (que impedem poder estatístico robusto), ausência de replicação moderna, dados específicos da via (apenas IV nos ensaios de eficácia), alvo molecular desconhecido, degradação rápida e a possibilidade de a imunorreatividade observada refletir um ligando endógeno diferente. Os resultados positivos não foram confirmados de forma independente em escala, enquanto resultados nulos ou fracos aparecem em desenhos melhor controlados. Estes fatores tornam as alegações mecanísticas e translacionais teóricas e não estabelecidas em pessoas. !Diagrama ramificado dos resultados da investigação sobre o DSIP Diagrama abstrato ramificado que delimita categorias de resultados de estudos sobre o DSIP.

Implicações de catálogo

No catálogo Rierink, o DSIP posiciona-se como ferramenta para investigação laboratorial controlada da sinalização de neuropeptídeos, de padrões EEG, da biologia do stress ou da farmacologia de recetores in vitro. Os investigadores podem explorar relações estrutura-atividade, análogos com estabilidade melhorada ou construções de fusão, como no estudo de 2024 em murganhos. A literatura humana mista, datada e mecanisticamente não resolvida sublinha o valor de trabalho rigoroso in vitro e em modelos animais para esclarecer se a atividade semelhante ao DSIP decorre desta sequência exata ou de moléculas relacionadas. Estudos futuros poderiam abordar a identificação do recetor, a biologia do precursor ou resultados polissonográficos padronizados segundo protocolos contemporâneos. Até que essas lacunas fundamentais sejam colmatadas, o DSIP permanece um objeto de investigação intrigante, mas não resolvido, e não uma entidade terapêutica caracterizada.

Fontes

• Schneider-Helmert D, et al. (1981). Acute and delayed effects of DSIP on human sleep behavior. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. PMID: 6895513.
• Schneider-Helmert D (1986, 1987). Efficacy of DSIP to normalize sleep; Effects on 24-hour

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

sleep-wake behaviour. *Eur Neurol*. PMIDs: 3792404, 3622582.
• Bes F, et al. (1992). Effects of DSIP on sleep of chronic insomniac patients. A double-blind study. *Neuropsychobiology*. PMID: 1299794.
• Monti JM, et al. (1987). Sleep improvement under DSIP treatment. *Eur Neurol* (related crossover data).
• Kovalzon VM, Strekalova TV (2006). Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle. *J Neurochem*. PMID: 16539679. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03693.x.
• U.S. FDA Pharmacy Compounding Advisory Committee briefing on emideltide (DSIP), July 2026 (summarized in multiple 2026 secondary sources).
• Additional supporting animal and review papers cited in the 2006 riddle review and 2024 Frontiers in Pharmacology mouse fusion-peptide study.

O corpo de evidência permanece escasso, não replicado em escala e caracterizado por resultados conflitantes entre os relatos do grupo da descoberta e os ensaios controlados independentes. Incentiva-se os investigadores de laboratório a dar prioridade ao esclarecimento mecanístico em vez de pressupostos translacionais prematuros.

Fontes

• Acute and delayed effects of DSIP (delta sleep-inducing peptide) on human sleep behavior, 1981. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6895513/
• Effects of Delta-Sleep-Inducing Peptide on 24-Hour Sleep-Wake Behaviour in Severe Chronic Insomnia, 1987. https://doi.org/10.1159/000116143
• Effects of delta sleep-inducing peptide on sleep of chronic insomniac patients. A double-blind study, 1992. https://doi.org/10.1159/000118919
• Sleep improvement under DSIP treatment (Monti et al. related crossover data), 1987. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Monti+DSIP+1987
• Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle, 2006. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03693.x
• FDA Pharmacy Compounding Advisory Committee briefing on emideltide (DSIP), 2026. https://www.fda.gov/

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