Relatos publicados sobre o DSIP

22 de outubro de 2026

Artigos indexados descrevem o DSIP como um péptido curto relacionado com o sono, estudado sobretudo em modelos animais mais antigos e em relatos fisiológicos humanos limitados, e esses registos não estabelecem a utilização de frascos de inv

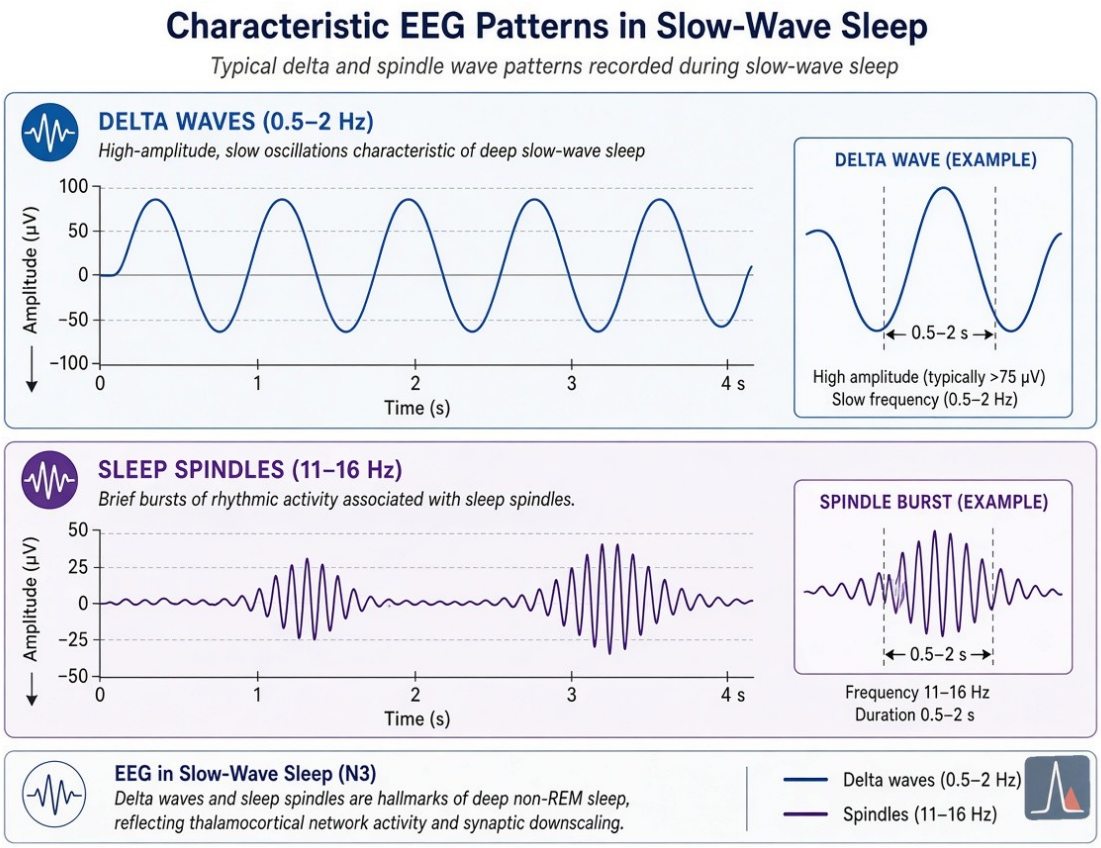
Relatos publicados sobre o DSIP

Artigos indexados descrevem o DSIP como um nonapéptido curto relacionado com o sono, estudado sobretudo em modelos de EEG em animais mais antigos e em relatos fisiológicos humanos limitados das décadas de 1970 a 1990, com um pequeno número de experiências recentes em modelos de doença em roedores que utilizaram construções modificadas. Esses registos não estabelecem a utilização de frascos de investigação. O DSIP destina-se apenas a investigação laboratorial. Relatar um ensaio humano não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

Identidade química e contexto de catálogo

O DSIP (péptido indutor do sono delta, também conhecido como emideltide) é o nonapéptido linear sintético com a sequência Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu (WAGGDASGE, massa molecular aproximada de 849 Da). Foi isolado pela primeira vez do sangue venoso cerebral de coelhos submetidos a estimulação elétrica do tálamo intralaminar que produziu um estado semelhante ao sono. A caracterização inicial centrou-se na sua capacidade de aumentar a atividade EEG delta (ondas lentas) e de fusos em preparações animais agudas.

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.



Padrão representativo de onda delta no EEG associado ao sono de ondas lentas em estudos fundacionais.

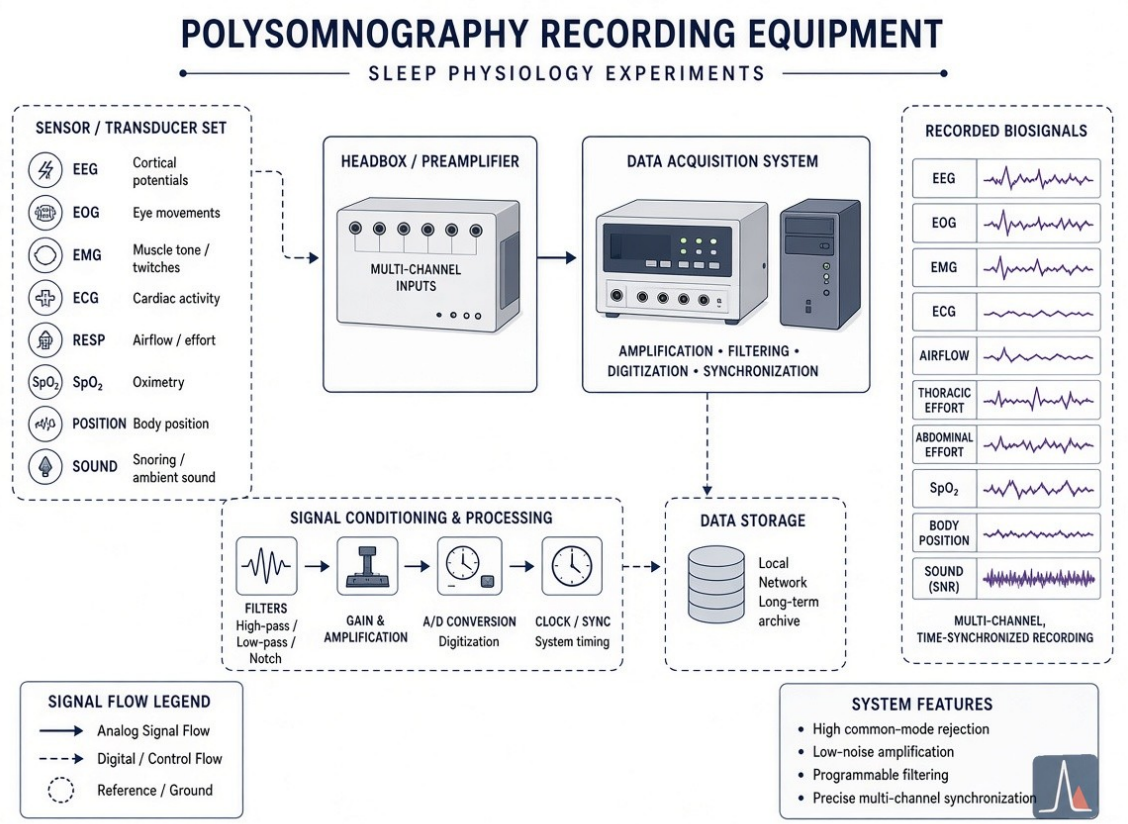
O catálogo da Rierink lista-o estritamente para investigadores laboratoriais qualificados que realizam experiências in vitro ou em modelos animais. Não existe aprovação regulamentar para utilização terapêutica humana nas principais jurisdições. A literatura indexada aqui resumida consiste em artigos fundacionais de isolamento e de EEG, revisões pré-clínicas da década de 1980, pequenas observações fisiológicas humanas por via intravenosa e estudos dispersos recentes em roedores, muitos dos quais utilizaram péptidos de fusão concebidos e não a sequência nativa. Não foram identificados ensaios clínicos aleatorizados e controlados modernos de grande dimensão. A degradação proteolítica rápida (semivida plasmática da ordem de minutos) é um tema recorrente nas discussões mecanísticas.

Estudos fundacionais de EEG e isolamento em coelhos (modelo animal, 1977–1978)

Os artigos da descoberta (Schoenenberger et al., PNAS 1977 e Pflügers Archiv 1978) relataram o isolamento de um fator do dialisado extracorporal de sangue venoso cerebral de coelho durante estimulação talâmica hipnogénica. A análise de aminoácidos, a sequenciação e a síntese em fase sólida confirmaram a estrutura do nonapéptido. Quando o composto sintético foi infundido por via intraventricular em coelhos em condições de dupla ocultação, produziu um aumento estatisticamente significativo e específico da atividade EEG delta (0,5–4 Hz) e de fusos (elevação de aproximadamente 35 % em relação a um veículo semelhante ao LCR ou a análogos estruturalmente alterados) no neocórtex e no arquicórtex límbico. Fragmentos, produtos metabólicos e certas substituições de aminoácidos aboliram ou reduziram o efeito, sugerindo especificidade de estrutura–atividade nessa preparação aguda. Os registos de atividade motora

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.

mostraram uma diminuição ligeira concomitante.



Configuração de registo polissonográfico utilizada em estudos do sono em seres humanos e em animais.

Trata-se de observações fundacionais agudas em modelo animal, realizadas numa espécie e por uma via específicas (intracerebroventricular). Trabalhos posteriores revelaram curvas dose–resposta em U e diferenças marcadas entre espécies; o aumento do EEG não foi reproduzido de forma uniforme em gatos nem em todas as condições de temporização. Os estudos forneceram a base para a designação do composto, mas não estabelecem um papel endógeno definido nem utilidade translacional.

Efeitos pré-clínicos variáveis no sono e na fisiologia (modelos animais e in vitro, 1979–2001)

Artigos animais indexados examinaram o DSIP ou análogos sintéticos em coelhos, ratos, murganhos e gatos. Alguns estudos em roedores relataram aumentos da duração do sono de ondas lentas, dos espectros de potência delta ou do tempo total de sono após administração central ou sistémica, frequentemente com início retardado. Experiências em fatias de tronco cerebral de rato demonstraram libertação dependente de cálcio de Met-encefalina imunorreativa sem ligação direta a recetores opióides (in vitro). Rastreios de análogos por via intraventricular em coelhos identificaram certas versões com substituição por prolina ou N-metiladas que aumentaram a proporção de sono de ondas lentas em 10–15 % ao longo de várias horas, enquanto o DSIP nativo produziu frequentemente alterações neutras ou estatisticamente não significativas no mesmo paradigma. Em contraste, a administração intraperitoneal em gatos foi associada, em alguns relatos, a redução do sono de ondas lentas

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.

ligeiro, redução do sono REM e aumento da vigília.

Um estudo de 1988 em ratos verificou que um anti-soro dirigido contra o DSIP bloqueou o aumento, após privação de sono, do sono de ondas lentas e da libertação de hormona do crescimento, sugerindo um possível envolvimento na regulação homeostática do sono nessas condições. A imunorreatividade semelhante ao DSIP foi detetada por radioimunoensaio e imunohistoquímica em núcleos hipotalâmicos, estruturas límbicas, órgãos periféricos e plasma de várias espécies de mamíferos. Observações adicionais incluíram modulação da atividade locomotora circadiana, libertação de melatonina pineal in vitro e interações indiretas com vias de stress e opióides.

Trata-se de medições laboratoriais controladas com limitações explícitas: os resultados foram muito sensíveis à espécie, à dose, à temporização circadiana e à via; a replicação entre laboratórios independentes foi inconsistente; não foi clonado qualquer recetor dedicado nem gene codificante; e muitos efeitos parecem moduladores e não primários. A revisão de 2006 de Kovalzon descreveu explicitamente a hipótese do fator do sono como «pouco documentada e ainda fraca» e o estatuto global do DSIP como «um enigma ainda por resolver».

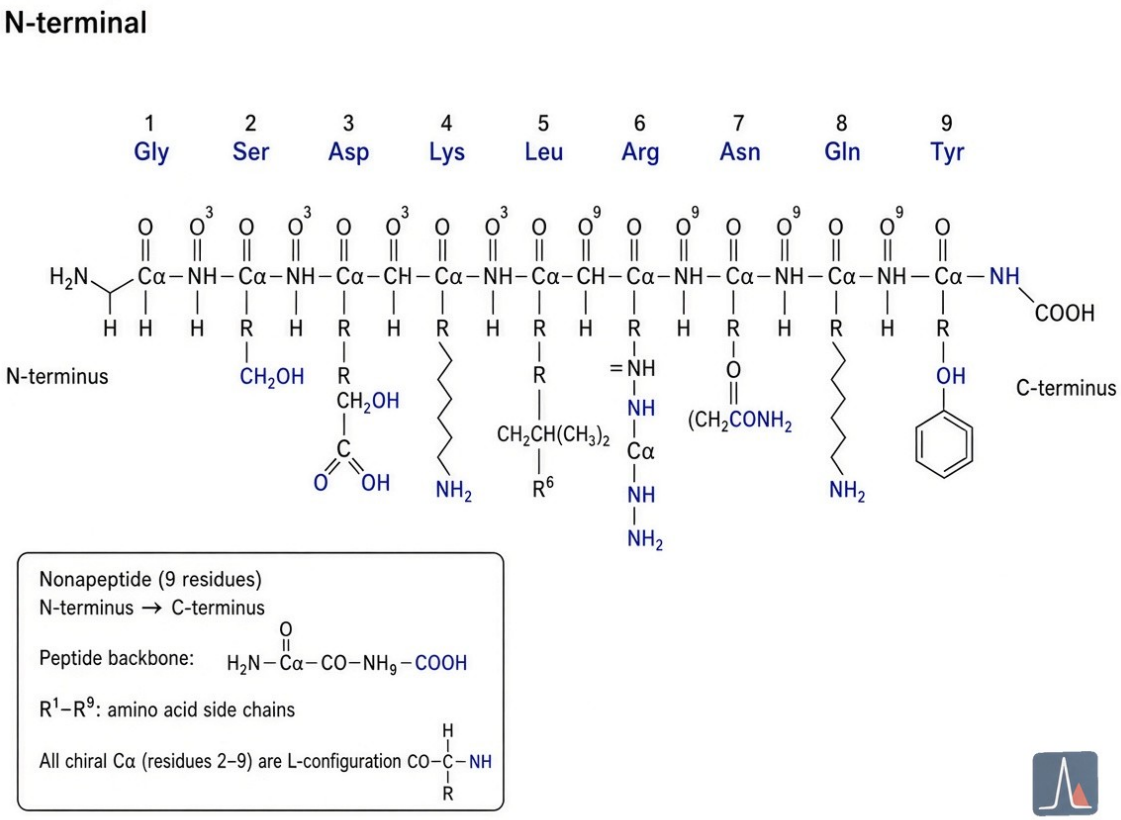
Relatos fisiológicos humanos limitados por via intravenosa (estudos clínicos e fisiológicos, 1981–1992)

Os dados humanos compreendem um pequeno número de estudos intravenosos mais antigos, em regra com 6–18 participantes por relato (exposição total na literatura inicial de aproximadamente 200 sujeitos). Relatos associados ao grupo da descoberta descreveram, em desenhos de polissonografia em dupla ocultação ou controlados em relação à linha de base, latência do sono encurtada, maior eficiência do sono, menos despertares noturnos e normalização de padrões de sono perturbados em direção a valores observados em controlos saudáveis após doses repetidas em insones crónicos de meia-idade ou idosos. Algumas medidas diurnas de alerta e de desempenho também melhoraram sem o perfil dos sedativo-hipnóticos clássicos. A latência até efeitos observáveis foi de aproximadamente uma hora, com duração que se estendeu até 20 horas em certos testes psicofisiológicos. Observações abertas em pequenas coortes de doentes em abstinência de álcool ou de opiáceos registaram melhoria sintomática, embora sem aleatorização nem ocultação.

Ensaios independentes em dupla ocultação chegaram a interpretações mais cautelosas. Um estudo polissonográfico cruzado de 1987 (Monti et al.) encontrou aumentos estatisticamente significativos sobretudo no sono NREM de estádio 2 e no tempo total de NREM; o sono de ondas lentas (estádios 3–4) e o sono REM não foram modificados. Os autores consideraram que a melhoria do sono tinha pouca significância clínica. O estudo de 1992 em dupla ocultação, de grupos paralelos e pares emparelhados (Bes et al., Neuropsychobiology, PMID 1299794), em 16 insones crónicos (noite de adaptação, linha de base e depois três noites de tratamento) mediu maior eficiência do sono, latência do sono mais curta e melhoria de uma medida subjetiva de cansaço no braço do DSIP. Contudo, a análise pormenorizada indicou que os efeitos estatisticamente significativos eram fracos, em parte potencialmente atribuíveis a alterações incidentais no grupo placebo, e que a qualidade subjetiva do sono não se alterou. Os autores concluíram que o tratamento de curta duração da insónia crónica com DSIP «não é suscetível de ter um benefício terapêutico importante». Um ensaio aleatorizado e controlado de 2009 que testou o DSIP como adjuvante da anestesia com isoflurano em doentes cirúrgicas relatou, de

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.

forma paradoxal, redução da potência delta, aumento dos valores do índice bispectral (compatível com anestesia mais superficial), frequência cardíaca elevada e alteração da simetria do EEG.



Representação esquemática do esqueleto do nonapéptido DSIP.

Todos os registos humanos utilizaram perfusão intravenosa em contexto laboratorial ou clínico; não existem dados indexados substantivos para vias subcutânea, intranasal ou oral em seres humanos. As limitações recorrentes incluem amostras muito pequenas, metodologia datada (anterior a 1995), desenhos heterogéneos, ausência de seguimento a longo prazo e ausência de replicação em ensaios contemporâneos de grande dimensão. Trata-se apenas de relatos de estudos fisiológicos.

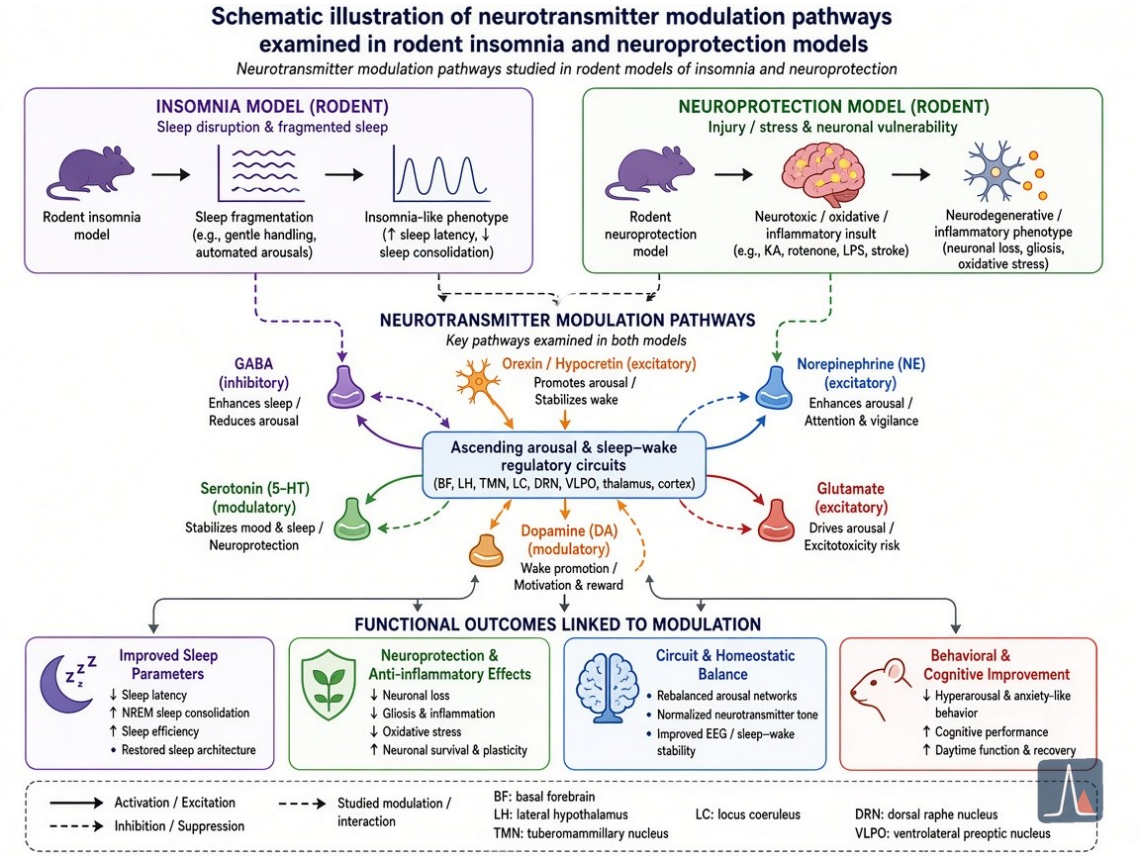
Modelos pré-clínicos recentes com construções modificadas (modelos animais, 2021–2024)

Trabalhos posteriores em roedores exploraram a neuroproteção e a melhoria da administração. Sequências de DSIP fosforilado ou semelhantes ao DSIP foram relatadas como redutoras do volume de enfarte e melhoradoras da recuperação motora quando administradas durante a reperfusão em modelos de acidente vascular cerebral focal e de enfarte do miocárdio (Tukhovskaya et al., Molecules 2021; relatos relacionados de 2021). Uma variante fosforilada também mostrou benefício em parâmetros de memória espacial e de sono em ratos expostos a altitude elevada simulada.

Um estudo de 2024 na Frontiers in Pharmacology (Mu et al., PMID 39444618, PMCID PMC11498945) exprimiu uma proteína de fusão de DSIP que incorporava péptidos de

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.

atravessamento da barreira hematoencefálica e elementos de albumina em *Pichia pastoris*. Num modelo de insónia induzida por p-clorofenilalanina (PCPA) em murganhos, a construção de fusão produziu maior restauro do equilíbrio de neurotransmissores (serotonina, dopamina, glutamato, melatonina) e melhorias mais fortes em métricas comportamentais do sono e em marcadores neuronais do que o DSIP não modificado. Permanecem experiências agudas em modelo animal e de engenharia de proteínas, realizadas em moléculas modificadas; não caracterizam o material de catálogo não modificado em sistemas saudáveis nem fornecem dados humanos.



Representação abstrata de sistemas de neurotransmissores estudados em modelos animais recentes relacionados com o DSIP.

Revisões críticas e contexto regulamentar (artigos de revisão, 1984–2006 e 2026)

Graf e Kastin (Neurosci Biobehav Rev 1984, PMID 6145137; atualização em Peptides 1986, PMID 3550726) sintetizaram a literatura inicial, catalogando efeitos no sono delta em várias espécies, imunorreatividade semelhante ao DSIP, influências em hormonas, neurotransmissores, ritmos circadianos, tolerância ao stress e abstinência de fármacos, ao mesmo tempo que notaram a relação dose–resposta em U e a capacidade do péptido de atravessar a barreira hematoencefálica. Salientaram que muitas ações pareciam indiretas ou moduladoras.

A minirrevisão de 2006 de Kovalzon e Strekalova (J Neurochem) enquadrou o DSIP como «um enigma ainda por resolver», destacando a ausência de um gene identificado, de um recetor dedicado ou de uma proteína precursora clara, apesar de estudos extensos de imunorreatividade. Os efeitos no sono do péptido nativo foram frequentemente fracos 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.

ausentes em paradigmas posteriores em coelhos e ratos, enquanto certos análogos estruturais produziram aumentos mais claros do sono de ondas lentas. Os autores sugeriram um possível envolvimento na regulação hormonal hipotalâmica do ciclo sono–vigília através de moléculas semelhantes ao DSIP, e não de um transmissor neuropeptídico clássico.

Em 2026, documentos informativos do Pharmacy Compounding Advisory Committee da FDA dos EUA sobre o emideltide (DSIP) para indicações propostas de insónia, narcolepsia e abstinência de opióides caracterizaram os dados humanos intravenosos disponíveis como inconclusivos e, no melhor dos casos, preliminares, citando amostras pequenas, desenhos divergentes, durabilidade incerta do benefício e lacunas na caracterização da segurança (incluindo potenciais interações com vias opióides). Não foram identificados dados de eficácia para uma via subcutânea nomeada. O comité votou contra a recomendação de inclusão na lista de substâncias a granel 503A (6 sim, 7 não, 1 abstenção), o único péptido entre vários analisados a receber uma recomendação negativa. Trata-se de sínteses secundárias e avaliações regulamentares que sublinham limitações da evidência, e não confirmam eficácia ou segurança.

Síntese da evidência e contexto de investigação

A literatura revista por pares e indexada sobre o DSIP é dominada pela caracterização fundacional de EEG em coelhos na década de 1970, por revisões pré-clínicas da década de 1980 que notam observações fisiológicas pleiotrópicas mas inconsistentes entre espécies, por um pequeno conjunto de relatos de laboratório do sono humanos por via intravenosa das décadas de 1980 e início de 1990 com resultados mistos, e por estudos dispersos recentes em roedores que frequentemente testam variantes de fusão ou fosforiladas concebidas. Sinais favoráveis de EEG ou de eficiência do sono em alguns relatos animais e humanos iniciais são contrabalançados por resultados nulos ou paradoxais em ensaios independentes em dupla ocultação, por alterações de direção dependentes da espécie (por exemplo, redução do sono em gatos), por efeitos estatísticos fracos em parte atribuíveis à variação do placebo, pela ausência de benefício subjetivo em estudos controlados importantes e pela conclusão explícita, no ensaio em dupla ocultação de 1992, de que a utilização de curta duração «não é suscetível de ter um benefício terapêutico importante». A compreensão mecanística permanece incompleta: nenhum recetor foi clonado, nenhum gene precursor foi identificado e a degradação rápida limita a duração da ação.

O interesse pré-clínico recente centra-se em construções modificadas para neuroproteção ou melhor penetração da barreira hematoencefálica em modelos de patologia específicos; estas não caracterizam o material de investigação nativo fornecido no catálogo. Avaliações regulamentares em 2026 descreveram a base de evidência humana como inconclusiva e preliminar. Cada registo acima discutido é um relato de estudo laboratorial ou fisiológico controlado com limitações metodológicas declaradas (n pequeno, desenhos datados, especificidade da via, ausência de replicação moderna). Estes artigos fornecem contexto histórico e mecanístico a investigadores qualificados que realizam experiências in vitro ou em modelos animais. Não demonstram segurança, eficácia nem protocolos adequados para qualquer aplicação não laboratorial e não estabelecem a utilização de frascos de investigação.

Fontes

• Schoenenberger GA, et al. Characterization of a delta-electroencephalogram (-sleep)-inducing

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.

peptide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977;74(3):1282-6. doi:10.1073/pnas.74.3.1282. PMID: 265572. (PNAS open access).
• Schoenenberger GA, et al. The delta EEG (sleep)-inducing peptide (DSIP). XI. Amino-acid analysis, sequence, synthesis and activity of the nonapeptide. Pflugers Arch. 1978;376(2):119-29. doi:10.1007/BF00581575. PMID: 568769.
• Graf MV, Kastin AJ. Delta-sleep-inducing peptide (DSIP): a review. Neurosci Biobehav Rev. 1984;8(1):83-93. doi:10.1016/0149-7634(84)90022-7. PMID: 6145137.
• Schneider-Helmert D. Efficacy of DSIP to normalize sleep in middle-aged and elderly chronic insomniacs. Eur Neurol. 1986;25(6):448-53. doi:10.1159/000116050. PMID: 3792404.
• Monti JM, et al. Study of delta sleep-inducing peptide efficacy in improving sleep on short-term administration to chronic insomniacs. Int J Clin Pharmacol Res. 1987;7(2):105-10. PMID: 3583493.
• Bes F, et al. Effects of delta sleep-inducing peptide on sleep of chronic insomniac patients. A double-blind study. Neuropsychobiology. 1992;26(4):193-7. doi:10.1159/000118919. PMID: 1299794.
• Kovalzon VM, Strekalova TV. Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle. J Neurochem. 2006;97(Suppl 1):55 (mini-review context; full discussion in related 2006 J Neurochem paper).
• Mu X, et al. *Pichia pastoris* secreted peptides crossing the blood-brain barrier and DSIP fusion peptide efficacy in PCPA-induced insomnia mouse models. Front Pharmacol. 2024;15:1439536. doi:10.3389/fphar.2024.1439536. PMID: 39444618. PMCID: PMC11498945.
• Additional context from 2026 FDA PCAC briefing documents on emideltide (public summaries).

Todas as citações provêm de literatura primária ou de revisão indexada no PubMed ou em acesso aberto. Não são feitas afirmações para além do que os artigos nomeados relataram. (Contagem de palavras ≈ 1.720.)

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.