

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SEMAGLUTIDO: UM BIOLÓGICO NA REVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Trabalho submetido por
Matilde Diogo da Conceição
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SEMAGLUTIDO: UM BIOLÓGICO NA REVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Trabalho submetido por
Matilde Diogo da Conceição
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Perpétua Gomes

novembro de 2025

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Perpétua Gomes, quero agradecer pela disponibilidade, simpatia, confiança que me deu ao longo de todos estes meses e conhecimento partilhado sem qualquer hesitação.

Aos meus Pais e Avô, agradeço por todo o amor, apoio incondicional, por nunca terem duvidado das minhas capacidades e por me terem permitido seguir sempre os meus sonhos. À minha irmã, por ser a minha maior fonte de inspiração e motivação, um dia quero ser como tu.

Às minhas melhores amigas, Raquel, Camila e Magni por todos estes longos anos de amizade. O vosso apoio foi essencial para chegar até aqui; vocês serão sempre as minhas confidentes e maior suporte.

Aos meus colegas de curso, Carolina Gaspar, Manuel Castro, Matilde Fernandes e Nuno Oliveira, obrigada por me acompanharem nesta jornada. Foram 5 anos muito intensos mas ao vosso lado foram os melhores da minha vida. Obrigada por cada festa, noite, drama, choro, experiência, petisco. Vocês são Casa.

Agradeço ainda à Carolina Rocha, pela companhia e apoio ao longo da experiência Erasmus em Madrid, que marcou profundamente o meu crescimento pessoal e académico.

À Egas Moniz School of Health and Science, expresse o meu reconhecimento pela formação de excelência e por todo o conhecimento. Agradeço à Praxe Académica, aos meus padrinhos e afilhados, pelos valores e ensinamentos transmitidos.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, familiares ou amigos, contribuíram para esta etapa. Cada palavra, momento, desafio e incentivo teve impacto e guardarei com todo o carinho.

Resumo

Introdução: A obesidade é atualmente considerada a epidemia do século XXI e representa um grave problema de saúde pública. Ao longo das últimas décadas, deixou de ser vista apenas como uma questão estética para ser reconhecida como uma doença crônica multifatorial, com importantes consequências físicas, psicológicas e sociais. Face à sua crescente prevalência, intensificaram-se os esforços de investigação na procura de terapêuticas eficazes para a perda de peso. Neste contexto, destaca-se o semaglutido, um análogo do GLP-1 que revolucionou o tratamento farmacológico da obesidade.

Objetivos: A presente monografia tem como objetivo analisar o semaglutido, um fármaco biológico inovador. O trabalho incide particularmente sobre os aspetos relacionados com a sua produção biotecnológica, estrutura química modificada, mecanismo de ação e impacto clínico, comparando-o com outras terapias atualmente disponíveis.

Métodos: Esta revisão narrativa foi realizada com recurso a uma pesquisa bibliográfica em várias bases de dado, nomeadamente PubMed, *The New England Journal of Medicine*, EMA, FDA, entre outras. Foram considerados maioritariamente artigos publicados entre 2015 e 2025.

Conclusão: O semaglutido representa um marco no tratamento da obesidade, demonstrando eficácia superior na redução de peso e no controlo de comorbilidades metabólicas relativamente a fármacos anteriormente disponíveis. A sua estrutura química otimizada e administração semanal constituem fatores determinantes para a adesão e sucesso terapêutico. Contudo, a complexidade da sua produção biotecnológica e a elevada procura global exigem avanços contínuos nos processos de síntese, purificação e formulação, de forma a garantir acessibilidade, sustentabilidade e qualidade. Neste sentido, o semaglutido não só exemplifica o potencial transformador dos biofármacos, como também evidencia os desafios inerentes ao seu desenvolvimento e aplicação em larga escala.

Palavras – chave: Semaglutido; Obesidade; Biofármacos; Produção farmacêutica.

Abstract

Introduction: Obesity is currently considered the epidemic of the 21st century and represents a serious public health problem. Over the last few decades, it has gone from being seen only as an aesthetic issue to being recognized as a multifactorial chronic disease with important physical, psychological and social consequences. In view of its growing prevalence, research efforts have intensified in the search for effective weight loss therapies. In this context, semaglutide stands out, a GLP-1 analogue that has revolutionised the pharmacological treatment of obesity.

Objectives: This dissertation aims to analyze semaglutide, an innovative biological drug. The work focuses particularly on aspects related to its biotechnological production, modified chemical structure, mechanism of action and clinical impact, comparing it with other therapies currently available.

Methods: This narrative review was carried out using a bibliographic search in various databases, including PubMed, *The New England Journal of Medicine*, EMA, FDA, among others. The majority of articles published between 2015 and 2025 were considered.

Conclusion: Semaglutide represents a milestone in the treatment of obesity, demonstrating superior efficacy in weight reduction and control of metabolic comorbidities compared to previously available drugs. Its optimized chemical structure and weekly administration are key factors for adherence and therapeutic success. However, the complexity of its biotechnological production and high global demand require continuous advances in synthesis, purification, and formulation processes to ensure accessibility, sustainability, and quality. In this sense, semaglutide, not only exemplifies the transformative potential of biopharmaceuticals but also highlights the challenges inherent in their development and large-scale application.

Keywords: Semaglutide; Obesity; Biopharmaceuticals; Pharmaceutical production.

Índice

I. INTRODUÇÃO.....	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. Considerações gerais sobre a Obesidade	15
1.1 Classificação e Avaliação	15
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Fisiopatologia	17
1.4 Tratamento da Obesidade	18
2. O Semaglutido como Fármaco Inovador.....	21
2.1 A hormona GLP-1: Fisiologia e papel no controlo do peso	21
2.2 Análogos do GLP-1: Evolução farmacológica	22
2.3 Desenvolvimento do Semaglutido	25
2.4 Eficácia clínica e segurança.....	26
3. Produção Biotecnológica do Semaglutido	29
3.1 Produção do precursor peptídico	29
3.2 Recuperação e purificação do precursor.....	30
3.3. Modificação química, purificação e caracterização da substância ativa	31
3.4 Estabilidade, formulações e validação do processo	35
4. Boas Práticas de Fabrico (GMP) e Desafios de Produção em Larga Escala	37
4.1 Enquadramento Regulatório	37
4.2 Desafios de Produção em Larga Escala	38

4.2.1 Sustentabilidade e Solventes Verdes na Produção de Péptidos	40
4.3 Biossimilares: Qualidade e Segurança	41
4.4 Inovação em Formulações e Vias de Administração	42
5. O Futuro dos Tratamentos Farmacológicos da Obesidade	45
5.1 Expansão das Formas Orais e Nova Geração de Agentes Não Peptídicos	45
5.2 Fármacos de Ação Prolongada e Conjugados Multi-hormonais.....	46
5.3 CagriSema, Icosema e a Sinergia Farmacológica	47
5.4 Perspetiva Farmacoeconómica e Sustentabilidade do Mercado	48
5.5 Perspetivas Futuras: Para além do Metabolismo	49
6. Conclusão.....	51
7. Referências Bibliográficas.....	53

Índice de figuras

Figura 1- Prevalência da Obesidade em adultos entre 1990 e 2022.....	16
Figura 2 - Possíveis mecanismos de ação do GLP-1 na perda de peso.	22
Figura 3 - Efeitos fisiológicos do GLP-1/arGLP-1.....	24
Figura 4 - Fórmula Estrutural do Semaglutido	25
Figura 5 - Estrutura do Semaglutido (formulação subcutânea)	32
Figura 6- Mercado dos Agonistas do Recetor GLP-1, por fármaco, 2021–2032 (mil milhões de USD).....	48

Índice de tabelas

Tabela 1 – Classificação da obesidade.....	15
---	----

Lista de Abreviaturas

AgRP – Péptido Relacionado com o gene *Agouti*;

ANDA - *Abbreviated New Drug Application*;

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*;

ARC - Núcleo arqueado do hipotálamo;

arGLP-1 – Agonistas dos recetores de GLP-1;

CAGR - Taxa de crescimento anual composta;

CART - Transcritos Relacionados à Anfetamina e Cocaína;

CPME - Ciclo pentil metil éter;

CRDMO – *Contract Research, Development and Manufacturing Organization*;

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2;

DMF – Dimetilformamida;

DPP-4 – Dipeptidil peptidase – 4;

EMA – *European Medicines Agency*;

FDA – *Food and Drug Administration*;

GC-MS - Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas;

GLP – 1 – *glucagon – like peptide 1*;

GMP – *Good Manufacturing Practices* (Boas práticas de fabrico);

GRAS - *Generally Recognized As Safe*;

HbA1c – Hemoglobina glicada;

HCPs – *Host cell proteins* (proteínas da célula hospedeira);

HPLC – Cromatografia líquida de alta pressão;

ICH – *International Council for Harmonisation*;

IL-6 – Interleucina-6;

IMC – Índice de Massa Corporal;

INE – Instituto Nacional de Estatística;

LC-HRMS - Cromatografia líquida de alta resolução-espectrometria de massas;

LC-MS/MS - Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem;

MACE - *Major adverse cardiovascular events*;

MCB – *Master Cell Bank*;

MS – Espectrometria de Massas;

NEJM – *The New England Journal of Medicine*;

NPY – Neuropeptídeo Y;

NTS – Núcleo do Trato Solitário;

OMS – Organização Mundial da Saúde;

PDE - *Permitted Daily Exposure*;

PEG – Polietilenoglicol;

PLGA - Ácido polilático-co-glicólico;

POMC - Pró-Opio Melanocortina;

PPQ – *Process Performance Qualification* (Qualificação de desempenho de processo);

PYY - Peptídeo tirosina-tirosina;

RMN - Ressonância Magnética Nuclear;

RP-HPLC – Cromatografia líquida em fase reversa;

SE- HPLC – Cromatografia líquida de exclusão por tamanho;

SNC – Sistema Nervoso Central;

SPPS – *Solid-Phase Peptide Synthesis* (Síntese Peptídica em fase sólida);

TBA - Álcool butílico terciário;

TFA - Ácido trifluoroacético;

TNF α – Fator de Necrose Tumoral α ;

TSE - Encefalopatias Humanas Transmissíveis;

UPLC – Cromatografia líquida de ultra pressão;

USP – *United States Pharmacopeia*;

WCB – *Working Cell Bank*;

W/O/W - Dupla emulsão água/óleo/água.

I. INTRODUÇÃO

A obesidade é, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma doença crónica multifatorial que afeta mais de 890 milhões de pessoas em todo o mundo e representa um dos maiores desafios de saúde pública. Atualmente, a obesidade tem um impacto direto na morbilidade, mortalidade e na economia global, representando um encargo crescente para os sistemas de saúde. Esta realidade reforça a necessidade de implementar medidas eficazes de prevenção, controlo e tratamento, sobretudo nos países com maior prevalência da doença.

Desde que, na década de 90, a comunidade científica reconheceu a obesidade como doença e não apenas como uma condição inerente à existência humana, têm-se registado avanços significativos no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entre estas destaca-se o semaglutido, um fármaco agonista dos recetores do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), inicialmente desenvolvido pela Novo Nordisk, para o controlo da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), mas que rapidamente se afirmou como uma das terapias farmacológicas mais promissoras para o tratamento da obesidade. Isto aconteceu devido aos resultados expressivos de redução de peso corporal observados em ensaios clínicos de larga escala.

O impacto do semaglutido, contudo, transcende a sua eficácia clínica. Este fármaco representa também um avanço tecnológico e industrial significativo, refletindo o nível de exigência científica e técnica envolvido na produção de biofármacos em larga escala. A sua síntese e purificação requerem processos biotecnológicos altamente controlados, têm custos de produção elevados e obriga a rigorosos padrões de qualidade e pureza, continuando a representar um desafio para a indústria farmacêutica.

O objetivo desta monografia é realizar uma revisão narrativa atualizada da literatura sobre o papel do semaglutido enquanto biofármaco inovador no tratamento da obesidade, abordando: a contextualização da obesidade e a sua relevância clínica, epidemiológica e social; o papel fisiológico do GLP-1 e o mecanismo de ação do semaglutido; os processos biotecnológicos e as Boas Práticas de Fabrico (GMP) aplicadas à sua produção; os principais desafios e estratégias de controlo de qualidade associados ao fabrico de biofármacos; e, por fim, a análise prospetiva do mercado e das tendências futuras.

Esta revisão narrativa foi feita com recurso a pesquisa bibliográfica em várias bases de dados, nomeadamente PUBMED, *The New England Journal of Medicine* e Elsevier. Foram considerados maioritariamente artigos publicados entre 2015 e 2025. As palavras chave usadas para a pesquisa bibliográfica foram: Semaglutido; Obesidade; Agonistas do recetor GLP-1; Péptidos terapêuticos; Biofármacos; Produção biotecnológica; Síntese peptídica; Terapêutica farmacológica da obesidade; Solventes verdes; Biossimilares; Blockbusters farmacêuticos.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Considerações gerais sobre a obesidade

1.1 Classificação e avaliação

A obesidade é definida como uma doença em que o excesso de gordura corporal acumulada pode atingir graus capazes de afetar a saúde. A prevalência da obesidade a nível mundial é tão elevada que a OMS considerou esta doença como a epidemia global do século XXI (WHO, 2025). O método mais utilizado para a classificação da obesidade é o índice de massa corporal (IMC). Este define quantitativamente o sobrepeso e a obesidade através do rácio do peso (kg) sobre a altura (m²). O sobrepeso é definido por um IMC >25 kg/m² e a obesidade por um IMC > 30 kg/m² [obesidade moderada (30-34,9 kg/m²), obesidade grave (35-39,9 kg/m²) e a denominada mórbida (>40 kg/m²)] (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação da obesidade adaptado de (Pietrzak et al., 2019).

Body mass index (kg/m ²)	Class	Body mass index (kg/m ²)	Class
25–29.9	Overweight	25–29.9	Overweight
30–34.9	Class I obesity	≥30	Obese
35–39.9	Class II obesity	35–39.9	Severe obesity
≥40	Class III obesity	40–49.9	Morbid obesity
		≥50	Super obesity

Assim, à medida que o IMC aumenta, também cresce o risco de complicações de saúde associadas ao excesso de gordura corporal (Enkhtugs et al., 2024).

As consequências desta excessiva ingestão calórica resultam num desequilíbrio entre as necessidades e os gastos, com um acumular de reservas calóricas muito superior aos gastos energéticos. Para além da acumulação de gordura, a obesidade contempla múltiplas comorbilidades ao nível de vários sistemas e órgãos, como é o caso das doenças cardiovasculares (hipertensão), respiratórias, endócrinas (diabetes), neurológicas, músculo-esqueléticas (especialmente osteoartrite), gastro-intestinais, psicológicas, cutâneas. A obesidade está também associada a taxas mais elevadas de infeções

bacterianas, infeções pós-cirúrgicas e aumento da mortalidade por gripe e COVID-19, bem como ao aumento do risco de diversos tipos de cancro (Lim & Boster, 2021). Estas comorbilidades implicam custos económicos e humanos insustentáveis, o que justifica a crescente aposta em estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes. (Nagi et al., 2024).

Em Portugal, estima-se que o excesso de peso e a obesidade correspondam a cerca de 0,6% do produto interno bruto e a 5,8% dos gastos com saúde pública, refletindo tanto custos diretos com tratamentos e internamentos como custos indiretos relacionados com perda de produtividade e incapacidades (Páscoa et al., 2023).

1.2 Epidemiologia

Segundo a OMS, em 2022, a prevalência de adultos com excesso de peso superou os 40%, incluindo 16% com obesidade, um aumento significativo face a 1990 (Figura 1). Entre crianças e adolescentes dos 5 aos 19 anos, a prevalência de excesso de peso subiu para 20% em 2022, com a obesidade a crescer de 2% para 8% nesse mesmo período. Em 2024, cerca de 35 milhões de crianças com menos de 5 anos estavam com excesso de peso.

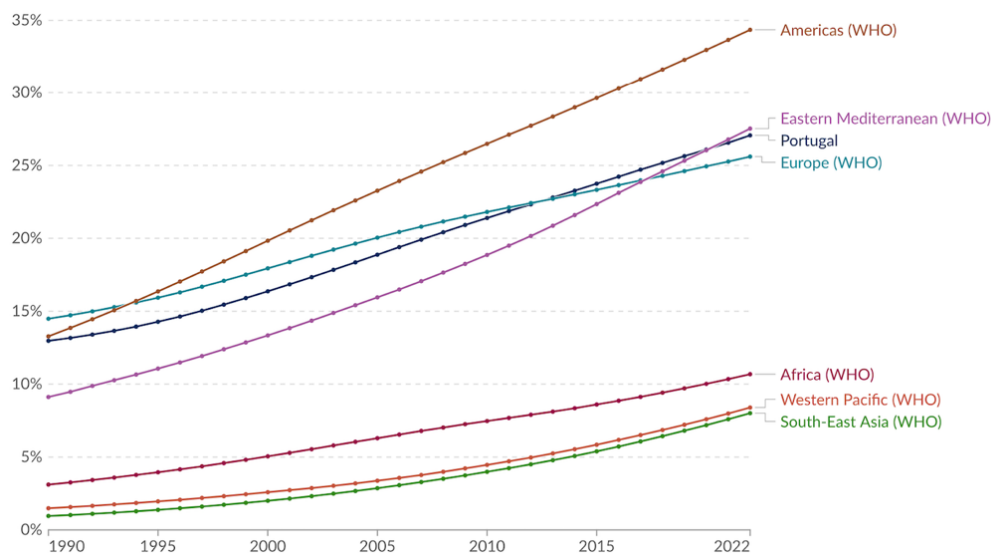


Figura 1- Prevalência da Obesidade em adultos entre 1990 e 2022 adaptado de (World Health Organization - Global Health Observatory, 2025).

As previsões do *World Obesity Report* preveem que o número total de adultos que vivem com obesidade aumente mais de 115% entre 2010 e 2030, passando de 524 milhões para 1,13 mil milhões (World Obesity Federation, 2025).

Portugal, que em 2004 foi pioneiro no reconhecimento da obesidade como doença, acompanha esta tendência. De acordo com os dados mais recentes do Instituto Nacional de Estatística (INE), mais de metade da população adulta apresentava excesso de peso (37,3%) ou obesidade (15,9%). A prevalência de obesidade era semelhante para ambos os sexos e afetava sobretudo as pessoas a partir dos 45 anos (19,3%) (INE, 2022).

Compreender a causa do crescimento dos números de sobrepeso e obesidade é, de facto, essencial. Comparando o estilo de vida e os alimentos consumidos em 1990, encontramos grandes diferenças e existem estudos que comprovam que o atual “ambiente obesogénico” caracterizado por fácil acesso a alimentos altamente energéticos, porções de grandes dimensões e um ambiente social que promove um estilo de vida sedentário, está a contribuir para a obesidade (Poston & Foreyt, 1999). Historicamente, este padrão era característico de países desenvolvidos; contudo, nos últimos anos, países em desenvolvimento têm registado um crescimento mais acelerado frequentemente coexistindo com situações de subnutrição (Kobylińska et al., 2021). Fatores genéticos, emocionais e ambientais estão também relacionados, tornando a obesidade uma doença complexa e heterogénea.

1.3 Fisiopatologia

O balanço energético do organismo humano resulta da interação entre a ingestão alimentar, o gasto energético e o armazenamento de energia. A obesidade está, assim, associada a alterações não apenas na quantidade, mas também na distribuição e função do tecido adiposo. A maioria dos casos resulta de interações complexas entre fatores genéticos, metabólicos, neuroendócrinos, comportamentais e ambientais que participam na regulação do equilíbrio energético (Theodorakis & Nikolaou, 2025).

Este processo envolve uma rede de comunicação entre órgãos periféricos e o sistema nervoso central (SNC). O tecido adiposo liberta sinais como a leptina, enquanto o trato gastrointestinal produz hormonas como a grelina, que estimula o apetite, e os peptídeos GLP-1 e PYY, que promovem a saciedade. Estes sinais chegam ao cérebro por via

sanguínea ou através do nervo vago, sendo integrados no hipotálamo e no tronco cerebral, em particular no núcleo do trato solitário (NTS).

No núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), destacam-se dois grupos de neurónios com funções opostas: os neurónios orexigénicos NPY/AgRP, que estimulam o apetite, e os neurónios anorexigénicos POMC/CART, que promovem a saciedade. O equilíbrio entre estas vias é determinante para a manutenção do peso corporal. Os sinais reguladores podem atuar a curto prazo, como os péptidos intestinais libertados após a ingestão de alimentos, ou a longo prazo, como a leptina, que reflete as reservas energéticas do organismo (Bombassaro et al., 2024; Nowak & Czkwianianc, 2016; Ueno & Nakazato, 2016).

Além destes mecanismos, fatores como a epigenética individual e a microbiota intestinal modulam de forma significativa o risco de desenvolvimento de obesidade, o que explica porque pessoas expostas ao mesmo ambiente obesogénico podem ter respostas diferentes em termos de regulação do peso corporal (Rohde et al., 2019; Yu et al., 2024).

Sabe-se também que o tecido adiposo hipertrofiado liberta mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), que promovem inflamação crónica de baixo grau e resistência à insulina, estabelecendo uma ligação direta entre obesidade, síndrome metabólica e risco cardiovascular (Ellulu et al., 2016).

Por último, a obesidade, pode também ser desencadeada pelo uso de certos medicamentos como hipoglicemiantes, neurolépticos (particularmente os atípicos), antidepressivos, benzodiazepinas, lítio, antiepiléticos, piracetam, corticosteroides e alguns anti-histamínicos (Kumar & Aronne, 2020) ou estar associada a distúrbios neuroendócrinos, como a síndrome dos ovários poliquísticos, hipotireoidismo, diabetes ou síndrome de Cushing (Park & Ahima, 2023).

1.4 Tratamento da Obesidade

Uma alimentação equilibrada e a prática regular de atividade física continuam a ser as principais estratégias de prevenção e tratamento inicial da obesidade, e é consensual que uma redução de 5% do peso corporal reduz o risco de complicações e um incremento do gasto energético diário, através da prática de atividade física, contribui para a perda de peso (Farhana & Rehman, 2023). No entanto, dadas as variações biológicas entre

indivíduos, diversos estudos têm demonstrado, de forma consistente, que as abordagens centradas exclusivamente na modificação da dieta revelam-se, na maioria das vezes, ineficazes a longo prazo. Esta constatação é transversal a vários tipos de dietas desde orientações e normativas governamentais até às dietas populares ou restritivas (Smilowitz et al., 2010).

Outra opção de tratamento não farmacológico é a cirurgia bariátrica, mas está apenas recomendada para casos de obesidade grave, especialmente quando outras abordagens falharam. Apesar da sua eficácia comprovada em termos de perda de peso e melhoria de comorbilidades, para a maioria dos pacientes não é uma opção de primeira linha devido aos custos e riscos associados (Simón, 2020).

Efetuada as devidas alterações no estilo de vida, se no mínimo após 6 meses não se verificar a redução esperada do peso corporal, pode-se considerar a farmacoterapia. Esta abordagem pode ser indicada em indivíduos com dificuldade em adotar mudanças comportamentais especialmente quando coexistem comorbilidades (Wharton et al., 2020).

Ao longo destes anos, foram vários os medicamentos utilizados no tratamento da obesidade, mas que começaram a levantar preocupações em termos de segurança e acabaram retirados do mercado. É o caso dos simpaticomiméticos (fentermina) e serotoninérgicos (fenfluramina) retirados do mercado europeu devido ao risco de complicações cardíacas. Outros fármacos que atuavam no sistema nervoso central também foram descontinuados por estarem associados a perturbações psiquiátricas e a um risco aumentado de suicídio, como o rimonabanto, ou a eventos cardiovasculares graves, como no caso da sibutramina (Simón, 2020).

Atualmente, os medicamentos aprovados em Portugal para o tratamento da obesidade incluem o orlistato, a combinação de bupropiom com naltrexona, liraglutido, semaglutido e tirzepatida (estes últimos análogos do GLP-1), conforme informação disponibilizada pelo Infarmed (Infarmed, 2025). Os medicamentos estão indicados em conjunto com uma alimentação saudável, atividade física e modificação comportamental. A decisão de iniciar a terapêutica deve ser individualizada e as pessoas em tratamento devem estar motivadas e participar no controlo da sua doença.

Os tratamentos farmacológicos têm vindo a assumir um papel cada vez mais relevante, e o desenvolvimento destes péptidos tornou-se uma prioridade para a comunidade científica nas últimas décadas. Entre os avanços mais recentes surge o semaglutido, um agonista do recetor GLP-1 desenvolvido inicialmente para o tratamento da DM2, mas que demonstrou nos ensaios clínicos eficácia significativa na indução da perda de peso em doentes com obesidade ou excesso de peso, mesmo na ausência de diabetes (Mu et al., 2024).

2. O semaglutido como fármaco inovador

2.1 A hormona GLP-1: fisiologia e papel no controlo do peso

O GLP-1 é um péptido composto por 30 aminoácidos, derivado do gene pró-glucagon, que pode ser sintetizado a nível central pelo NTS, como periféricamente pelas células L do intestino delgado distal e do cólon. A sua secreção é estimulada sobretudo em resposta à ingestão alimentar, particularmente de gorduras e hidratos de carbono, sendo proporcional à quantidade ingerida. A concentração plasmática de GLP-1 aumenta em duas fases distintas: uma fase inicial, 10 a 15 minutos após a ingestão, relacionada com a presença de nutrientes no lúmen intestinal, e uma fase tardia e prolongada, 30 a 60 minutos pós-prandial, resultante da ação de mecanismos endócrinos e neuronais indiretos (EM et al., 2015; Müller et al., 2019).

No intestino, o GLP-1 é secretado primariamente nas formas ativas GLP-1-(7-36) amida e GLP-1-(7-37). Contudo, a sua rápida degradação pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) origina o metabolito inativo GLP-1-(9-36) amida, resultando numa semivida plasmática muito curta (1–2 minutos). Assim, apenas 10–15% permanece ativo ao alcançar a circulação sistémica, limitando a utilização terapêutica direta do GLP-1 endógeno (Q. Tan et al., 2022a).

O GLP-1 atua por duas vias principais: humoral, atravessando parcialmente a barreira hematoencefálica em regiões mais permeáveis, e neural, através da ativação de fibras aferentes vagais intestinais e hepáticas, que transmitem sinais ao NTS e, posteriormente, ao hipotálamo (Kabahizi et al., 2022).

As funções fisiológicas do GLP-1 são múltiplas e interligadas:

- o GLP-1 pertence à família das incretinas, que entre várias funções, liga-se às células β -pancreáticas, no pâncreas e, estimula a secreção de insulina de forma dependente da glicose, inibe a secreção de glucagon em estados hiperglicémicos ou euglicémicos, e preserva a resposta contra regulatória em hipoglicemia (reduzindo insulina sem comprometer a secreção de glucagon) (Müller et al., 2019).
- no trato gastrointestinal, atrasa o esvaziamento gástrico, prolonga a saciedade e atenua os picos glicémicos pós-prandiais (Willms et al., 1996).

- no sistema nervoso central, promove a saciedade, reduz o apetite e modula circuitos de recompensa alimentar (Flint et al., 1998).
- noutros tecidos, os recetores de GLP-1 encontram-se expressos em órgãos como o coração, rins, pulmão e mucosa gástrica, contribuindo para efeitos extrapancreáticos de relevância metabólica e cardiovascular (Broide et al., 2013).

Do ponto de vista terapêutico, o GLP-1 é um alvo de grande interesse no tratamento da obesidade e da diabetes tipo 2. Contudo, a sua curta semivida limitou a aplicação terapêutica direta, o que levou ao desenvolvimento de análogos de ação prolongada, como o semaglutido, que reproduzem e potenciam os efeitos fisiológicos do GLP-1. Os principais mecanismos envolvidos na perda de peso induzida pelos agonistas do recetor de GLP-1 estão representados na (Figura 2).

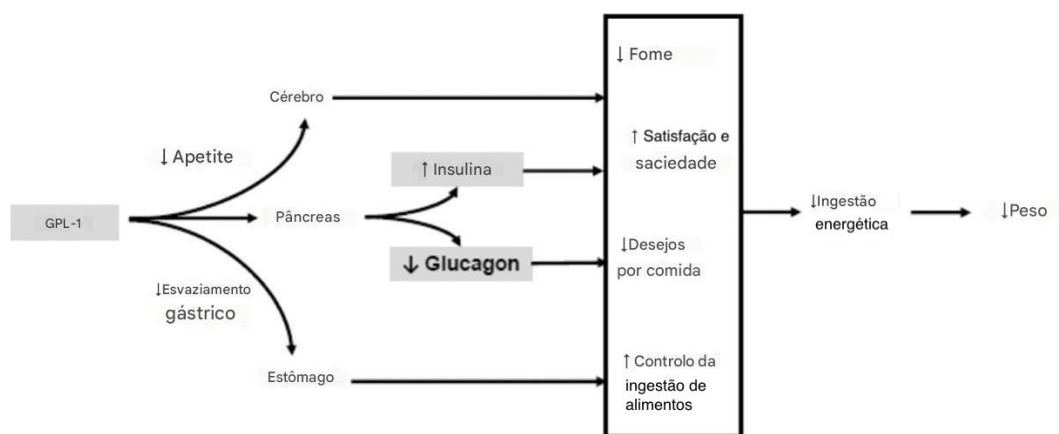


Figura 2 - Possíveis mecanismos de ação do GLP-1 na perda de peso adaptado de (Chao et al., 2023).

2.2 Análogos do GLP-1: evolução farmacológica

Como referido anteriormente, o GLP-1 endógeno é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), o que limita a sua aplicação clínica direta. Para ultrapassar esta limitação, foram desenvolvidos análogos do recetores GLP-1 (arGLP-1), resistentes à degradação enzimática, com maior estabilidade plasmática e atividade prolongada no recetor GLP-1 (Kupnicka et al., 2024). A maioria das formulações dos arGLP-1 é administradas por via subcutâneas, para evitar a sua rápida degradação a nível gástrico, embora recentemente tenha surgido também a primeira formulação oral (de Oca et al., 2021).

O primeiro grande avanço derivou da descoberta do exendina-4, um péptido isolado da saliva do lagarto *Heloderma suspectum* (monstro-de-gila), com aproximadamente 53% de homologia com o GLP-1 humano, mas resistente à clivagem pela DPP-4. Este péptido deu origem ao exenatido, o primeiro agonista do recetor GLP-1 aprovado pela FDA em 2005 para o tratamento da DM2 (Yap & Misuan, 2019).

Atualmente, os arGLP-1 classificam-se em agonistas de curta duração (exenatido BID) e ação prolongada (liraglutido, dulaglutido, semaglutido, tirzepatida e exenatido de libertação prolongada) (Nauck et al., 2021). Embora as suas sequências de aminoácidos sejam idênticas ou muito semelhantes ao GLP-1 endógeno, os arGLP-1 sofreram certas modificações, tais como a adição de cadeias laterais de ácidos gordos, modificação com polietilenoglicol (PEG) ou fusão Fc, para alcançar maior estabilidade e/ou atividade da molécula (Chen et al., 2022). Os arGLP-1 de ação prolongada mantêm uma concentração constante entre 24 horas e 1 semana e a sua semivida varia entre 12 horas e 14 dias, o que permite reduzir a frequência de administração e aumenta a adesão ao tratamento (Kupnicka et al., 2024).

Inicialmente foram desenhados para o tratamento da DM2, devido à sua ação incretinomimética (C. Y. Lee, 2021; Patel & Smith, 2021). No entanto, verificou-se que também promoviam supressão do apetite e o aumento de saciedade, o que despertou interesse na sua utilização para o tratamento da obesidade. Ensaio clínico como SCALE *Obesity and Prediabetes* (Pi-Sunyer et al., 2015), SCALE *Diabetes* (M. J. Davies et al., 2015) e SCALE *Sleep Apnea* (Blackman et al., 2016) demonstraram que o liraglutido 3,0mg promove uma redução ponderal média de 6–8% em comparação com placebo, acompanhada de melhorias nos parâmetros metabólicos e cardiovasculares (de Oca et al., 2021).

O sucesso clínico no tratamento da obesidade foi demonstrado por diferentes estudos controlados e randomizados realizados em indivíduos obesos ou com IMC igual ou superior a 27 Kg/m², com comorbilidades associadas (de Oca et al., 2021; Jensterle et al., 2022; Q. Tan et al., 2022b). O Liraglutido 3,0 mg/dia foi o primeiro arGLP-1 a ser aprovado para o tratamento da obesidade (Alexiadou et al., 2019; Jensterle et al., 2022).

Posteriormente, a FDA aprovou o semaglutido 2,4 mg como adjuvante da redução da ingestão calórica e do aumento da atividade física para o controlo crónico do peso em

adultos com obesidade (IMC inicial ≥ 30 kg/m²) ou excesso de peso (IMC inicial ≥ 27 kg/m²) com pelo menos uma comorbidade relacionada com o peso, como por exemplo a diabetes tipo 2 ou a hipertensão (FDA, 2024). Estudos controlados e randomizados mostraram que também é clinicamente relevante na promoção da perda de peso, quando comparada com placebo, Liraglutido ou outros fármacos utilizados para o tratamento da obesidade (Bergmann et al., 2023; Rubino et al., 2022; Ryan et al., 2024; H. C. Q. Tan et al., 2022a).

A progressiva otimização do perfil farmacocinético dos arGLP-1 evidencia a notável evolução desta classe terapêutica (Figura 3). Partindo de uma molécula endógena com uma semivida de apenas 2 a 3 minutos, foram desenvolvidas formulações de administração duas vezes por dia, posteriormente substituídas por fármacos de toma diária e, mais recentemente, por versões de administração semanal, demonstrando um avanço significativo na farmacologia e conveniência terapêutica destes agentes.

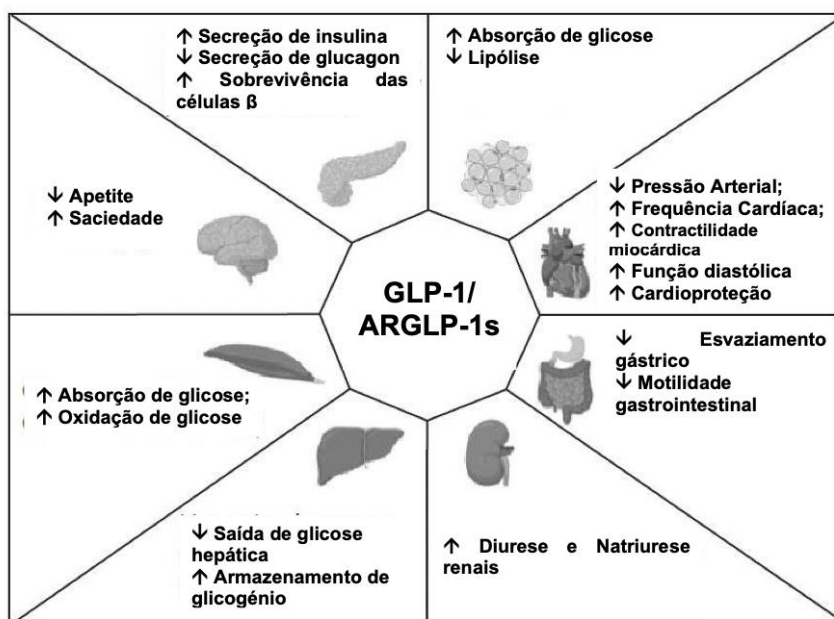


Figura 3 - Efeitos fisiológicos do GLP-1/arGLP-1, adaptado de (de Oca et al., 2021).

2.3 Desenvolvimento do semaglutido

O semaglutido é um análogo do GLP-1, com homologia estrutural de 94% com o GLP-1 nativo (Irfan, 2024), e uma cadeia de 31 aminoácidos, substituído por um ligante e uma cadeia lateral de ácidos gordos, produzido através da tecnologia de DNA recombinante em leveduras *Saccharomyces cerevisiae*, seguida de modificações químicas.

A semivida do GLP-1 endógeno é de 1 a 2 minutos devido à degradação N-terminal pela enzima DPP-4. Os agonistas dos recetores GLP-1 apresentam uma resistência variável à degradação enzimática e, por conseguinte, uma semivida mais longa, o que facilita a sua utilização terapêutica (EMA, 2018).

Apesar de estruturalmente semelhante ao liraglutido, o semaglutido está modificado para ter uma semivida mais longa, adequada para uma dose semanal. As modificações específicas da molécula do GLP-1 incluem:

1. Uma substituição na posição 8 (alanina por ácido 2-aminoisobutírico) para aumentar a estabilidade contra a dipeptidil peptidase 4 (DPP-4);
2. Uma alteração na posição 34 de uma lisina para uma arginina, limitando as opções de acilação à única lisina restante na sequência;
3. Um ligante hidrofílico entre a lisina na posição 26 e o γ -glutamato ao qual está ligado o ácido gordo;
4. Um diácido gordo C18 com um grupo ácido lateral.

O ligante e o ácido gordo contribuem para o aumento da ligação à albumina, retardando a degradação do semaglutido no plasma e resultando numa diminuição da depuração renal. A estrutura química do semaglutido encontra-se representada na (Figura 4).

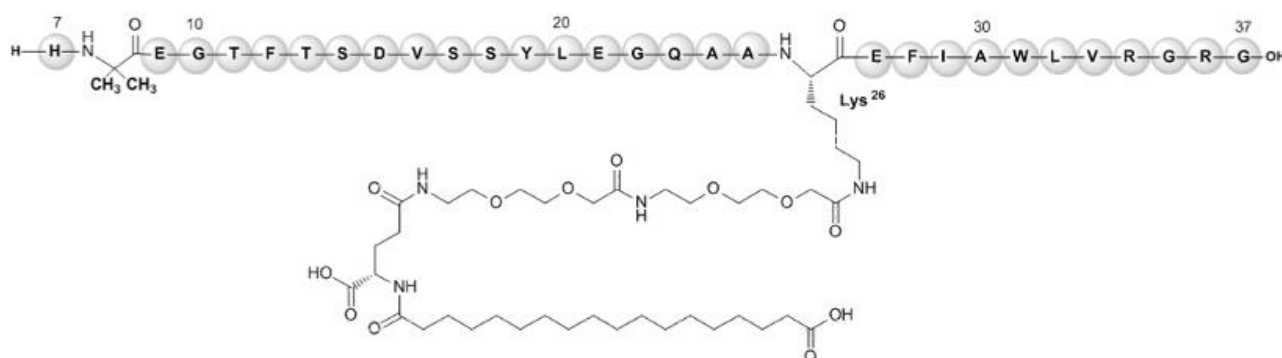


Figura 4 - Fórmula Estrutural do semaglutido (EMA, 2018)

Estas modificações prolongam a semivida do semaglutido para cerca de 155 a 184 horas (aproximadamente 7 dias), tornando-o adequado para administração subcutânea semanal. Em contraste, o liraglutido requer administração diária devido à sua semivida mais curta de 11 a 15 horas. As taxas de descontinuação do tratamento foram significativamente mais baixas com semaglutido (13,5% vs 27,6%) (EMA, 2018).

2.4 Eficácia clínica e segurança

Os ensaios clínicos do programa STEP demonstraram que o semaglutido 2,4 mg apresenta uma eficácia de perda de peso significativamente maior do que outras linhas de tratamento aprovadas, com perdas médias observadas que variam de 14,9% a 17,4% do peso corporal inicial em indivíduos sem diabetes (Bergmann et al., 2023), e de 9,6% em pacientes com diabetes tipo 2 (M. Davies et al., 2021), excedendo substancialmente as perdas médias de 4%-6% reportadas para o liraglutido 3,0 mg. No ensaio STEP 8, o tratamento com semaglutido 2,4 mg levou 38,5% dos participantes a alcançar uma perda de peso $\geq 20\%$ do peso corporal, em comparação com apenas 6,0% no grupo do liraglutido 3,0 mg (Rubino et al., 2022).

Nos ensaios SELECT e SUSTAIN-6, o semaglutido demonstrou benefícios cardiovasculares significativos em populações de alto risco. No SELECT, que incluiu adultos com doença cardiovascular, excesso de peso ou obesidade, mas sem diabetes, o semaglutido reduziu em 20% os eventos cardiovasculares maiores (MACE) (Irfan, 2024), em comparação com o placebo, com perda de peso sustentada por cerca de 4 anos, acompanhada de redução do perímetro abdominal (Ryan et al., 2024). Por sua vez, no SUSTAIN-6, que avaliou doentes com diabetes tipo 2 e elevado risco cardiovascular, o semaglutido também reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares maiores, confirmando os benefícios cardiometabólicos durante a terapêutica com semaglutido (Marso et al., 2016).

Apesar de a evidência clínica se basear em estudos até quatro anos, não há uma duração fixa de tratamento estabelecida. A continuidade depende da resposta clínica e da supervisão médica, dado que a interrupção leva frequentemente à recuperação do peso perdido.

Relativamente ao perfil de segurança, os arGLP-1 constituem uma classe farmacológica segura, embora, à semelhança de todos os fármacos, possam estar associados a efeitos adversos. No caso do semaglutido, este é dependente da dose, tornando a administração de altas doses de GLP-1 uma abordagem impraticável para manter os níveis terapêuticos. Portanto, o desenvolvimento de análogos de GLP-1 de ação prolongada é crucial para manter a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns são de natureza gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia, que tendem a ser transitórios e a ocorrer sobretudo nas fases iniciais do tratamento. Apesar de geralmente ligeiros a moderados, estes sintomas podem influenciar negativamente a adesão terapêutica. Entre os eventos adversos graves, destaca-se a retinopatia diabética, observada em alguns ensaios clínicos, a qual merece monitorização especial em doentes com DM2 pré-existente (EMA, 2018, 2025c).

Nos estudos realizados em populações com diabetes e obesidade, a incidência global de eventos adversos graves variou entre 7% e 25,2%, sendo 1,6 vezes mais frequentes nos doentes tratados com semaglutido em comparação com os grupos de controlo. Estes eventos corresponderam, maioritariamente, a alterações gastrointestinais e hepatobiliares, incluindo pancreatite aguda e colelitíase (Elashoff et al., 2011; H. C. Q. Tan et al., 2022b).

Relativamente à preocupação específica com a tiroide, a incidência de carcinoma em indivíduos sob tratamento com semaglutido manteve-se consistentemente inferior a 1%. Com base nos dados provenientes de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, não se verifica evidência que suporte um aumento significativo do risco de neoplasia da tiroide associado à utilização deste fármaco (Feier et al., 2024).

3. Produção biotecnológica do semaglutido

3.1 Produção do precursor peptídico

A produção do semaglutido decorre de um processo em duas fases, que combina a expressão biológica de um precursor peptídico com a modificação química subsequente (EMA, 2018; Pennington et al., 2021).

O processo inicia-se com a fermentação de células de *Saccharomyces cerevisiae*, geneticamente modificadas por técnicas de DNA recombinante para expressarem a cadeia peptídica base. Este precursor não corresponde ainda ao fármaco final, sendo necessária a sua purificação e modificação química subsequente para conferir a estabilidade estrutural e a semivida prolongada características do semaglutido (Cuffari, 2025; EMA, 2018; Jones, 2025).

A utilização de *S. cerevisiae* como sistema de expressão deve-se ao seu estatuto de microrganismo GRAS (*Generally Recognized As Safe*) e à capacidade de produzir cadeias peptídicas complexas. Contudo, este sistema envolve custos operacionais elevados e desafios relacionados com a purificação de proteínas recombinantes, aspetos relevantes quando se considera a produção em larga escala.

Após a construção do plasmídeo de expressão e a seleção da estirpe produtora de *Saccharomyces cerevisiae*, estabelecem-se os bancos de células, designadamente o *Master Cell Bank* (MCB) e o *Working Cell Bank* (WCB).

Estes bancos são caracterizados quanto à sua estabilidade, sendo que os resultados de estabilidade do MCB e WCB devem cumprir os critérios de aceitação específicos. A segurança microbiológica é uma preocupação primordial, pelo que os bancos de células devem passar por testes de ausência de agentes contaminantes. O que inclui a monitorização da eventual contaminação viral, mioplasmas e/ou endotoxinas. É ainda confirmada a não utilização de substâncias de origem animal na produção do semaglutido, o que contribui para eliminar os riscos associados a encefalopatias espongiformes transmissíveis (TSE) (EMA, 2018, 2023a; FDA, 2001).

A fermentação é realizada em lotes (*batch processes*), sobre os *Critical Operating Parameters*, como temperatura, pH, taxas de agitação e adição de gases (oxigenação).

Dada a natureza biológica do semaglutido precursor (um polipeptídeo), o grau de controlo aplicado é significativamente maior do que para processos de fermentação clássicos, refletindo a complexidade da molécula (FDA, 2001).

Atualmente, a necessidade de satisfazer a procura global, que exige quantidades que excedem anualmente os 100 kg e podem atingir as toneladas, levou à exploração de rotas de fabrico alternativas. Têm sido desenvolvidos métodos de dois passos, combinando a Síntese Peptídica em Fase Sólida (SPPS) para um pequeno fragmento peptídico com a expressão de corpos de inclusão em microrganismos para o fragmento maior. Outra estratégia é a síntese em fase líquida assistida por suporte hidrofóbico solúvel (*Soluble Hydrophobic-Support-Assisted Liquid-Phase Synthetic Method*) (Liu et al., 2020; Peng et al., 2024; Pennington et al., 2021). Estas estratégias ilustram como a biotecnologia tem evoluído não só para otimizar a eficiência do processo, mas também para responder a uma necessidade terapêutica global em expansão.

3.2 Recuperação e purificação do precursor

Após a fermentação, o caldo de cultura que contém o precursor do semaglutido é colhido e submetido a etapas iniciais de separação e purificação, com o objetivo de remover o organismo produtor, detritos celulares e componentes do meio de cultura. Esta fase constitui um ponto crítico do processo, uma vez que a eficiência desta remoção inicial condiciona a qualidade do produto intermédio e minimiza o risco de contaminação cruzada.

As etapas subsequentes de recuperação e purificação, incluindo a modificação química, são conduzidas como processos em lote, aos quais são atribuídos números de lote únicos para garantir a rastreabilidade. Sempre que necessário, podem ser aplicadas divisões ou combinações de sublotos em função da capacidade do equipamento ou da eficiência operacional. Neste contexto, para péptidos conjugados, torna-se essencial o controlo rigoroso do péptido não conjugado, considerado um intermediário crítico, para o qual devem ser estabelecidas especificações e métodos de controlo adequados (EMA, 2018; FDA, 2001).

O foco principal desta etapa é a remoção de contaminantes críticos como proteínas da célula hospedeira (HCPs), DNA, endotoxinas e outras impurezas de processo. A presença

destes elementos, mesmo em quantidades mínimas, pode comprometer a segurança, a eficácia e a estabilidade do produto final, justificando a implementação de métodos robustos de purificação.

Para alcançar esse nível de qualidade, recorre-se a uma estratégia de purificação ortogonal. Este requisito reflete a complexidade da molécula e a necessidade de separar impurezas estruturalmente relacionadas, para tal, recorre-se a diferentes técnicas cromatográficas em larga escala, cada uma explorando propriedades físico-químicas distintas:

- Cromatografia de Troca Iônica: utilizada para separação baseada na carga iônica do peptídeo;
- Cromatografia de Exclusão por Tamanho (SE-HPLC): utilizada para separação baseada no tamanho, sendo crucial para o controlo de agregados e oligómeros;
- Cromatografia de Fase Reversa (RP-HPLC): utilizada em modo preparativo para separação baseada na hidrofobicidade.

O objetivo final desta fase é garantir que o precursor atinja níveis de qualidade compatíveis com as diretrizes regulatórias internacionais (EMA, FDA, ICH), assegurando a sua aptidão para as etapas subsequentes de modificação química e obtenção do princípio ativo (CDER, 2021; EMA, 2018, 2023a; FDA, 2001; Sánchez-Trasviña et al., 2021).

Para além do cumprimento regulatório, esta etapa assegura a consistência entre lotes e minimiza variações críticas que poderiam impactar a eficácia clínica do produto final, estabelecendo assim um elo essencial entre a fermentação e a fase de conjugação química.

3.3. Modificação química, purificação e caracterização da substância ativa

O semaglutido distingue-se do GLP-1 endógeno por modificações estruturais específicas que prolongam a sua ação biológica. A etapa central do fabrico corresponde a uma semissíntese química, na qual o precursor peptídico, previamente purificado, é conjugado com uma cadeia lateral lipídica. Esta modificação é realizada no grupo ϵ -amino do resíduo de lisina em posição 26 da sequência peptídica, através da ligação sequencial de dois espaçadores de 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, um espaçador de ácido γ -glutâmico (Glu) e um ácido gordo C18 (ácido 1,18-octadecanodioico), como ilustrado na Figura 5.

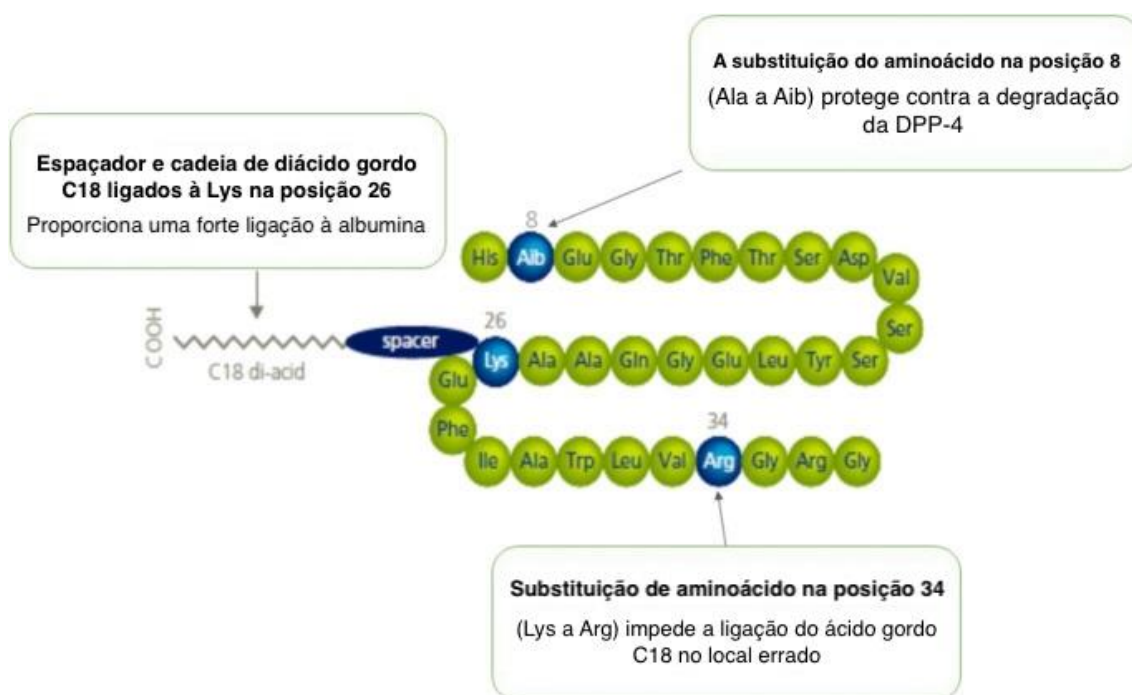


Figura 5 - Estrutura do semaglutido (formulação subcutânea) adaptado de (Wasilewska & Petruczynik, 2025)

O resultado é uma molécula com elevada afinidade de ligação à albumina plasmática, reduzida depuração renal e resistente à degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), conferindo-lhe uma semivida de aproximadamente sete dias e permitindo um esquema terapêutico de administração semanal (EMA, 2025c; Jensen et al., 2017; Phillips & Clements, 2022). Entre as estratégias para melhorar as propriedades farmacocinéticas do GLP-1, destacam-se a fusão Fc, a PEGuilação e a modificação com ácidos gordos, sendo esta última a mais utilizada, uma vez que facilita a ligação não covalente à albumina sérica, a proteína mais abundante no plasma humano, que atua como um reservatório circulante. Esta interação prolonga a semivida do peptídeo e permite reduzir a frequência posológica (Wang et al., 2025).

A química da conjugação é rigidamente controlada, com identificação e monitorização de potenciais impurezas reativas, subprodutos da reação de acilação e resíduos de solventes. São definidos atributos críticos de qualidade, incluindo a deteção de peptídeos não conjugados e de fragmentos lipídicos livres.

A caracterização do princípio ativo (API) é realizada com técnicas analíticas avançadas, aplicadas de forma complementar, para confirmar a estrutura, pureza e atividade biológica.

Os principais métodos incluem:

1. Cromatografia líquida (RP-HPLC e SE-HPLC): fundamentais no controlo de qualidade de rotina, permitindo determinar o teor, avaliar impurezas relacionadas e monitorizar a formação de agregados. A RP-HPLC é considerada o método analítico de referência, oferecendo uma medida fiável da bioatividade do semaglutido, tanto na substância ativa como no produto final (EMA, 2025c; Hach et al., 2024a);
2. Espectrometria de massa (LC-MS/MS e LC-HRMS): utilizada para identificação estrutural, determinação da massa molecular e confirmação da sequência de aminoácidos, bem como para caracterizar as principais impurezas. A LC-HRMS foi desenvolvida e validada para a identificação e quantificação de semaglutido em sangue total humano (T. S. Lee et al., 2023a; Wasilewska & Petruczynik, 2025a);
3. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN): As experiências de RMN são recomendadas como parte dos estudos de caracterização. Permitem esclarecer a estrutura primária, secundária e terciária, fornecendo informação complementar sobre a sequência peptídica (EMA, 2025);
4. Ensaio de bioatividade (*cell-based bioactivity assay*): avaliam a capacidade do semaglutido em ativar o recetor GLP-1 humano, confirmando que a molécula purificada mantém a sua atividade farmacológica esperada. Embora não seja obrigatório para a libertação de rotina de péptidos sintéticos, serve como uma ferramenta de caracterização importante (EMA, 2018).

As impurezas associadas à substância ativa podem ser agrupadas em dois grandes grupos:

(i) peptídicas, resultantes de alterações na própria sequência do péptido, como sequências incompletas, epimerização de aminoácidos (particularmente a formação de isómeros D em resíduos de serina e treonina), racemização, oxidação de resíduos sensíveis como a metionina e o triptofano, bem como a formação de agregados; e (ii) não peptídicas, que incluem solventes residuais, reagentes de síntese, catalisadores metálicos utilizados no

processo de conjugação, bem como potenciais impurezas genotóxicas resultado de subprodutos reativos (Eidelman et al., 2020; Pennington et al., 2021).

A caracterização destas impurezas não é apenas um ato técnico, mas possui impacto direto na segurança e na eficácia clínica do semaglutido. Por exemplo, estudos recentes demonstraram que condições de pH e temperatura podem acelerar a degradação em solução, originando múltiplas impurezas estruturais estáveis e instáveis, com potenciais consequências na potência do fármaco (Malgave et al., 2025). Do mesmo modo, a detecção de baixos níveis de isomerização para a forma D de determinados aminoácidos, embora ocorra em quantidades residuais, exige monitorização rigorosa, uma vez que estas alterações estereoquímicas podem afetar a interação com o recetor GLP-1 e, em última instância, influenciar a resposta clínica (Zhang et al., 2023).

Do ponto de vista regulatório, a Farmacopeia Europeia estabelece que impurezas presentes em quantidades superiores a 0,1% devem ser reportadas, acima de 0,5% devem ser identificadas, e acima de 1% requerem qualificação toxicológica. Para garantir uma caracterização abrangente, é recomendada a utilização de métodos analíticos ortogonais, baseados em princípios físico-químicos distintos (carga, tamanho, hidrofobicidade e estrutura) (EMA, 2023a).

A integração entre controlo químico e regulatório torna-se crítica, dado que alterações mínimas no processo de conjugação podem originar variantes moleculares com impacto direto na imunogenicidade e eficácia clínica (CDER, 2021). O processo de fabrico da API segue princípios de qualidade em conformidade com as diretrizes do *International Council for Harmonisation* (ICH) e as GMP (EMA, 2013, 2022, 2023, 2025; FDA, 2001; Staby et al., 2020).

A experiência com outros agonistas do GLP-1 reforça a importância deste controlo. No caso do taspoglutido, o programa clínico foi descontinuado depois de se observarem níveis elevados de anticorpos anti-peptídeo (cerca de 49% dos participantes no ensaio T-emerge 2), bem como reações alérgicas sistémicas e reações no local da administração, o que demonstra que pequenas modificações estruturais ou variabilidade no processo podem traduzir-se em riscos clínicos significativos (Rosenstock et al., 2013).

3.4 Estabilidade, formulações e validação do processo

A estabilidade do semaglutido é um parâmetro crítico para garantir a sua integridade físico-química e biológica ao longo do tempo. Esta avaliação é realizada em condições de longo prazo, que refletem as situações reais de armazenamento, e em condições aceleradas, utilizadas para prever a degradação e estimar a vida útil do produto (Malgave, Akbar, Tiwari, et al., 2025). Entre os fatores críticos encontram-se a tendência para agregação proteica, que pode aumentar o risco de imunogenicidade, e a presença de metais residuais, que podem catalisar reações de oxidação, comprometendo a integridade do péptido (Hamley et al., 2025).

De forma geral, o produto é armazenado sob refrigeração (5 ± 3 °C) ou congelamento (-20 ± 5 °C), de modo a preservar a sua estabilidade físico-química e biológica. Adicionalmente, os estudos de degradação forçada incluem não apenas condições de temperatura e humidade elevadas, mas também exposição à luz UV e ensaios de oxidação (ex.: peróxido de hidrogénio), que são críticos para antecipar vias de degradação em peptídeos terapêuticos (EMA, 2018; Malgave, Akbar, Tiwari, et al., 2025).

A liofilização (*freeze-drying*) é o método primário tipicamente utilizado para o isolamento final da API de semaglutido purificada, resultando num pó amorfo. Embora esta etapa seja considerada morosa em processos de grande escala, podendo demorar entre 12 e 48 horas, é uma estratégia amplamente empregue para melhorar a estabilidade física e química da substância ativa, garantindo a sua maior durabilidade e preservação durante o armazenamento e transporte.

Antes do isolamento final, a formulação pode ser otimizada com a adição de excipientes estabilizadores para conferir maior robustez ao produto. A formulação para injeção subcutânea do semaglutido por exemplo, inclui fosfato dissódico, desidratado como agente tampão, sendo que a otimização do sistema tampão e pH é fundamental no desenvolvimento farmacêutico. Adicionalmente, dada a natureza dos péptidos liofilizados, que são frequentemente pós muito higroscópicos, são necessárias precauções apropriadas contra a absorção de humidade durante o armazenamento. Face aos desafios de escala, tecnologias como o *spray-drying* ou a cristalização são investigadas como melhorias no processo, visando substituir a liofilização e eliminar este gargalo industrial (EMA, 2003, 2023a; Pennington et al., 2021).

No caso da formulação oral, *Rybelsus*®, apesar de representar uma inovação significativa face à formulação injetável, apresenta biodisponibilidade reduzida (~1%). Para ultrapassar esta limitação, utiliza-se o excipiente SNAC (N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino) caprílico) que facilita a absorção gastrointestinal e protege o peptídeo da degradação gástrica (T. S. Lee et al., 2023b; N et al., 2025; Ryu, 2024).

Por exemplo, além da injeção semanal, foram desenvolvidas formulações de libertação prolongada mensal. Entre estas, destaca-se o hidrogel injetável e biodegradável AdoGel®, capaz de promover a libertação sustentada de semaglutido durante um mês em modelos animais (ratos). Outra abordagem envolve a produção de microcápsulas injetáveis de ação prolongada (*depot microcapsules*) por meio de um processo de dupla emulsão (W/O/W), que reduz a libertação inicial rápida (*initial burst release*) para aproximadamente 10% e mantém concentrações plasmáticas terapêuticas ao longo de um mês. Estas estratégias não só aumentam a conveniência para o paciente, como também exigem rigorosos estudos de estabilidade e validação do processo para garantir a integridade do fármaco durante toda a duração da libertação (Maharjan et al., 2024; Marechal et al., 2024; Staby et al., 2020).

O processo de fabrico do semaglutido deve ser ainda validado para demonstrar a consistência e capacidade de produzir a substância ativa com a qualidade exigida. Isto inclui a Qualificação do Desempenho do Processo (PPQ), que avalia lotes de produção representativos, e a verificação Contínua do Processo assegurando a consistência do produto. As três fases principais da validação e do processo incluem:

- Design e caracterização do processo;
- Qualificação do desempenho (PPQ), geralmente através da produção de múltiplos lotes consecutivos;
- Monitorização contínua ao longo do ciclo de vida do produto.

A validação do processo segue os princípios do ICH e GMP, incluindo a qualificação do desempenho (PPQ) com múltiplos lotes consecutivos e a monitorização contínua ao longo do ciclo de vida. Este controlo assegura que a produção do semaglutido mantém consistência, qualidade e segurança em escala global (Staby et al., 2020).

4. Boas Práticas de Fabrico (GMP) e Desafios de Produção em Larga Escala

4.1 Enquadramento Regulatório

O fabrico do semaglutido encontra-se sujeito às Boas Práticas de Fabrico (GMP), em conformidade com os requisitos regulatórios internacionais definidos por entidades como a EMA e a FDA. Paralelamente, as diretrizes do ICH, nomeadamente Q7, Q8, Q9 e Q10, visam harmonizar os requisitos regulamentares para a produção de medicamentos, assegurando a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos. (Branch, 2005; CDER, 2021; Maciej Serda et al., 2024; Pennington et al., 2021).

A diretriz ICH Q7 fornece a orientação fundamental sobre GMP aos princípios ativos (APIs). No caso específico dos péptidos, esta orientação é crucial para assegurar que a complexidade intrínseca dos processos de síntese e purificação não compromete a qualidade final do produto. A aplicação da ICH Q9 (*Quality Risk Management*) permite identificar e mitigar riscos críticos, nomeadamente relacionados com impurezas elementares, variabilidade do processo e consistência entre lotes. Por sua vez, a ICH Q8 (*Pharmaceutical Development*) enfatiza a necessidade de documentar o conhecimento de processo, de modo a fundamentar a seleção de parâmetros críticos, enquanto a ICH Q10 (*Pharmaceutical Quality System*) reforça a importância de uma estrutura de qualidade integrada e contínua (EMA, 2014a, 2014b, 2025b; FDA, 2001).

O processo de validação constitui outro pilar fundamental. A Validação Analítica (ICH Q2) assegura a fiabilidade dos métodos utilizados para caracterizar a API, enquanto a Validação de Processo (ICH Q7) garante a reprodutibilidade do fabrico em condições industriais. De igual forma, o controlo rigoroso de materiais de partida encontra-se regulamentado na ICH Q11, que define critérios para substâncias como aminoácidos protegidos e reagentes de acoplamento utilizados na síntese peptídica (EMA, 2013b, 2023c; FDA, 2001).

O enquadramento regulatório contempla ainda diretrizes específicas para a gestão de impurezas. A ICH M7 (Impurezas Mutagénicas), embora não aplicável de forma integral a péptidos, fornece princípios que devem ser considerados na avaliação do potencial genotóxico de porções químicas utilizadas em modificações estruturais, como a conjugação lipídica do semaglutido. Já a ICH Q3D (Impurezas Elementares) estabelece

os limites de exposição para metais residuais, cuja presença pode catalisar reações de oxidação e comprometer a integridade do produto. Paralelamente, a ICH Q3C (Solventes Residuais) define limites de *Permitted Daily Exposure* (PDE) para solventes utilizados em síntese e purificação, como acetonitrilo, metanol ou isopropanol, cuja recuperação e reciclagem se tornaram requisitos não apenas económicos, mas também ambientais (EMA, 2022b, 2023a, 2023b, 2024; Pennington et al., 2021).

4.2 Desafios de Produção em Larga Escala

Embora o semaglutido atualmente comercializado seja produzido através de expressão recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*, seguida de modificação química, a Síntese Peptídica em Fase Sólida (SPPS) permanece central no contexto da produção de péptidos terapêuticos em larga escala. A SPPS é amplamente utilizada para produzir fragmentos peptídicos utilizados na etapa de semissíntese, desenvolvimento de análogos estruturais e agonistas inovadores e fabrico de potenciais futuros biossimilares ou equivalentes genéricos complexos após a expiração de patentes (Fosgerau & Hoffmann, 2015a; Isidro-Llobet et al., 2019). Assim, a discussão sobre SPPS nesta secção não implica alteração do método utilizado pela Novo Nordisk, mas reflete os desafios industriais transversais à produção de péptidos de elevada complexidade, como o semaglutido.

A transição da produção de semaglutido de escalas laboratoriais para quantidades industriais, frequentemente superiores a 100 kg e, em determinados casos, na ordem das toneladas, introduz desafios técnicos e logísticos consideráveis (Pennington et al., 2021).

A Síntese Peptídica em Fase Sólida (SPPS), metodologia central para a produção de péptidos terapêuticos, é implementada em larga escala através de reatores de grande volume, que podem atingir capacidades próximas de 1000 L. A evolução da química de proteção, com a substituição da estratégia Boc-Bzl (que requeria HF anidro, altamente perigoso) pela química Fmoc-tBu (que utiliza ácido trifluoroacético, TFA), contribuiu para uma maior segurança e escalabilidade dos processos industriais. No entanto, a SPPS continua a ser uma técnica intensiva em solventes e resíduos, o que impõe limitações tanto económicas como ambientais (Behrendt et al., 2016; Bray, 2003; Isidro-Llobet et al., 2019).

Apesar destes avanços, persistem falhas no processo. A liofilização, amplamente utilizada para estabilizar péptidos e aumentar a sua durabilidade, apresenta limitações na escala das toneladas métricas devido ao tempo de processamento (12–48 horas por ciclo) e à elevada exigência energética. Como alternativa, estão em investigação metodologias como cristalização e precipitação seletiva, que permitem processar lotes superiores a 100 kg com maior eficiência (Bray, 2003; Fosgerau & Hoffmann, 2015b; Isidro-Llobet et al., 2019)

A otimização do processo, enquadrada nos princípios do ICH Q8, constitui uma etapa essencial para garantir reprodutibilidade e robustez. Para o semaglutido, este desenvolvimento requer não só a documentação de conhecimento prévio sobre síntese peptídica (ex.: seleção de resinas e reagentes de acoplamento), mas também a definição rigorosa de parâmetros críticos específicos para o semaglutido, como tempos de reação, temperaturas e equivalentes molares (EMA, 2014a, 2023a).

A procura global por alternativas mais económicas e sustentáveis impulsionou melhorias substanciais nos processos industriais. A automação de síntese e purificação, associada a estratégias de cromatografia contínua e redução de volumes de solventes, tem permitido ganhos de eficiência e qualidade (Pennington et al., 2021).

Durante a *European Peptide Synthesis Conference 2025*, realizada no Porto, *Junfeng Zhao* apresentou a comunicação intitulada “*Peptide Synthesis Using Unprotected Amino Acids*”, na qual destacou que, em 2016, estimava-se que cerca de 60% da produção de péptidos era realizada internamente por grandes empresas farmacêuticas, com capacidade tecnológica e infraestrutura avançada. Atualmente, observa-se uma tendência de parcerias estratégicas e externalização seletiva para empresas especializadas em síntese peptídica automatizada, promovendo flexibilidade produtiva e inovação (Zhao, 2025).

Apesar destas melhorias, persistem limitações estruturais e ambientais. A decisão da Comissão Europeia, em dezembro de 2023, de proibir o uso de dimetilformamida (DMF) como solvente devido à sua toxicidade (inflamável, nociva por inalação e contacto cutâneo, tóxica para o embrião e causadora de irritação ocular grave) representa um marco regulatório relevante. Esta restrição acentua a urgência na substituição de solventes

perigosos por alternativas verdes e na implementação de estratégias de fabrico mais sustentáveis e seguras (Silver & Burger, 2024; Von der Leyen, 2021).

A pressão crescente resultante da expiração de patentes de fármacos peptídicos inovadores e da competição com biossimilares reforça a necessidade de processos produtivos mais eficientes, de baixo custo e ambientalmente responsáveis. O futuro da indústria peptídica dependerá da integração entre inovação tecnológica, sustentabilidade e viabilidade económica, que determinará a sua capacidade de responder à procura global crescente de tratamentos para doenças metabólicas.

4.2.1 Sustentabilidade e Solventes Verdes na Produção de Péptidos

Como referido anteriormente, um dos principais desafios da síntese peptídica em larga escala é a dependência de solventes orgânicos clássicos, como acetonitrilo, DMF, metanol ou isopropanol, cuja utilização massiva levanta questões ambientais e de segurança. A elevada toxicidade e difícil biodegradabilidade de muitos destes solventes contribuem significativamente para a pegada ecológica do fabrico de APIs peptídicas, incluindo o semaglutido (Ferrazzano et al., 2019, 2022; Varnava & Sarojini, 2019).

Neste contexto, têm emergido esforços no sentido de desenvolver solventes alternativos mais sustentáveis, os chamados *green solvents*, como o ciclo pentil metil éter (CPME), o álcool butílico terciário (TBA) e solventes derivados de biomassa. Estes apresentam perfis de toxicidade mais favoráveis e maior potencial de reciclagem, podendo contribuir para reduzir o impacto ambiental associado ao fabrico em larga escala (Jad et al., 2016; Vivenzio et al., 2023)

Apesar do seu potencial, a adoção de solventes verdes enfrenta ainda obstáculos práticos, como a compatibilidade química com a síntese em fase sólida, a eficiência nos acoplamentos e clivagens e a validação regulatória sob normas GMP. Assim, a sustentabilidade na produção de péptidos continua a ser um domínio em rápida evolução, mas ainda distante de uma solução plenamente implementada. Até ao momento, nenhuma estratégia de sustentabilidade na produção de péptidos foi descrita como uma história de sucesso consolidada, o que demonstra a magnitude dos desafios técnicos e regulatórios (Colberg et al., 2025; Ferrazzano et al., 2022).

4.3 Biossimilares: Qualidade e Segurança

A aproximação da expiração das patentes de análogos do GLP-1, incluindo o semaglutido (prevista em países como a China para 2026), tem impulsionado o desenvolvimento de biossimilares. Atualmente, mais de uma dezena de empresas chinesas e internacionais encontram-se a desenvolver alternativas de baixo custo, o que intensifica a necessidade de critérios rigorosos de qualidade e comparabilidade (Silver, 2024)

Um dos principais obstáculos reside na ausência de uma farmacopeia oficial de referência (ex.: na USP ou Farmacopeia Europeia) para o semaglutido. Esta lacuna permite que fabricantes definam as suas próprias especificações de qualidade, aumentando a variabilidade entre produtos. Estudos independentes demonstraram que alguns comprimidos de semaglutido oral biossimilar apresentavam menor quantidade de substância ativa do que a declarada e perfis de dissolução distintos, com impacto potencial na biodisponibilidade (Hach et al., 2024b; Wosińska, 2025).

De acordo com um relatório da CPC Scientific, de 2025, uma das principais empresas de Organização de Investigação, Desenvolvimento e Fabrico por Contrato (CRDMO) especializada em péptidos terapêuticos, as exigências associadas ao cumprimento das GMP para péptidos como o semaglutido incluem um extenso conjunto de testes físico-químicos e microbiológicos, nomeadamente (CPC Scientific Inc, 2025):

- avaliação do aspeto: branco a esbranquiçado;
- solubilidade: Solução límpida numa concentração predefinida
- determinação da pureza por HPLC ou UPLC, com valores de referência habitualmente entre 95% e 99%, dependendo da fase de desenvolvimento;
- confirmação do peso molecular por espectrometria de massa (MS);
- análise de aminoácidos (AAA): $\pm 10\%$ do teórico;
- determinação do teor de péptido ($\geq 70\%$) e quantificação do conteúdo de contra-
iões;
- teor em água determinado por titulação de Karl Fischer ($\leq 10\%$);
- monitorização de solventes residuais por GC-MS;
- controlo de ácido trifluoroacético residual ($<0,1\%$);
- avaliação da carga microbiana e endotoxinas, segundo USP *guidelines*;

- análise elementar por ICP-MS para os seguintes metais: Sb, As, Bi, Cd, Cu, Pb, Hg, Mo, Ag, Sn.

As impurezas relacionadas com o péptido são um ponto crítico. Diferenças de processo podem originar novos perfis de impurezas ou até neoepítomos, com risco de desencadear respostas imunogénicas. Embora o semaglutido inovador apresente baixa imunogenicidade clínica, não existem garantias de equivalência para biossimilares. As diretrizes da FDA para ANDAs (*Abbreviated New Drug Applications*) de péptidos sintéticos estipulam que impurezas a partir de 0,10% devem ser identificadas e caracterizadas, enquanto impurezas novas relacionadas com o péptido em níveis $\geq 0,5\%$ da substância ativa podem levantar preocupações de segurança e exigir justificação clínica.

Neste contexto, as autoridades regulatórias sublinham a necessidade de demonstração de comparabilidade não apenas em termos de composição (Q1 e Q2), mas também em relação às propriedades físico-químicas, atividade biológica e risco imunogénico (CDER, 2021; EMA, 2023a; FDA, 2023; Hach et al., 2024b; Staby et al., 2020).

4.4 Inovação em Formulações e Vias de Administração

Paralelamente ao fabrico e ao enquadramento regulatório, a investigação em novas formulações de semaglutido tem procurado responder a duas necessidades centrais: aumentar a adesão terapêutica e prolongar a duração da ação clínica. Embora já existam formulações disponíveis de administração subcutânea semanal (Ozempic® e Wegovy®) e oral diária (Rybelsus®), a tendência atual da investigação aponta para regimes de administração ainda mais convenientes, nomeadamente injeções mensais ou formulações implantáveis de libertação prolongada.

As principais formulações de libertação prolongada em desenvolvimento são:

- Microcápsulas poliméricas: A tecnologia de libertação sustentada baseada em microcápsulas, geralmente fabricadas a partir de polímeros biodegradáveis como o ácido polilático-co-glicólico (PLGA), tem sido aplicada ao semaglutido através de métodos de dupla emulsão (W/O/W). Este tipo de formulação permite encapsular o péptido, minimizando a degradação enzimática imediata após a administração e proporcionando libertação gradual. Um dos principais avanços é a redução do *burst release* inicial para valores próximos de 10%, assegurando uma

cinética de libertação mais estável e manutenção de concentrações terapêuticas durante cerca de quatro semanas.

- Hidrogéis injetáveis biodegradáveis: Os hidrogéis in situ formadores representam outra abordagem em desenvolvimento. Um exemplo é o sistema baseado em polímeros da empresa ADOCIA (AdoGel®), que demonstrou, em estudos pré-clínicos, capacidade para libertar semaglutido de forma controlada durante aproximadamente um mês em modelos animais
- Sistemas implantáveis e formulações experimentais: Para além das microcápsulas e hidrogéis, encontram-se em investigação formulações implantáveis de longa duração, desenhadas para libertar agonistas de GLP-1 ao longo de vários meses. Embora ainda em fases iniciais de desenvolvimento, estas tecnologias poderão responder a necessidades específicas de doentes com baixa adesão ou em contextos de polimedicação.

Apesar do seu potencial, o desenvolvimento de formulações de libertação prolongada para péptidos continua a enfrentar diversos desafios de ordem científica, tecnológica e regulatória. Em primeiro lugar, a estabilidade química e física constitui uma limitação central, uma vez que os péptidos são particularmente suscetíveis a processos de degradação por hidrólise e oxidação. Assim, a seleção adequada dos excipientes e da matriz polimérica torna-se determinante para assegurar a integridade da molécula ao longo do tempo.

Outro desafio prende-se com a consistência farmacocinética, dado que é fundamental garantir uma libertação previsível do fármaco, evitando flutuações abruptas nas concentrações plasmáticas que possam comprometer a eficácia terapêutica ou potenciar a ocorrência de efeitos adversos.

Do ponto de vista tecnológico, a escalabilidade industrial constitui igualmente um obstáculo. A produção em larga escala de sistemas como as microcápsulas exige processos de fabrico robustos, reprodutíveis e compatíveis com os requisitos das GMP, de modo a assegurar a qualidade e a uniformidade entre lotes.

Por fim, a avaliação regulatória destas formulações inovadoras requer estudos adicionais, não apenas de estabilidade, mas também de imunogenicidade e de comparabilidade. Tal deve-se ao facto de pequenas alterações no processo de fabrico poderem impactar

significativamente o perfil farmacocinético, levantando questões críticas para a aprovação regulatória e para a segurança do doente (Maharjan et al., 2024; Marechal et al., 2024; Vivani Medical, 2024).

5. O Futuro dos tratamentos farmacológicos da obesidade

5.1 Expansão das formas orais e nova geração de agentes não peptídicos

A evolução terapêutica iniciada com o semaglutido expandiu-se rapidamente para formulações e moléculas inovadoras que procuram maximizar eficácia, conveniência e acessibilidade. Entre os avanços mais relevantes destacam-se o desenvolvimento de novas formulações orais de semaglutido e a introdução de agonistas não peptídicos do recetor de GLP-1, que poderão alterar substancialmente o paradigma da terapêutica metabólica.

O ensaio OASIS-4, recentemente publicado, avaliou a eficácia do semaglutido oral 25 mg em indivíduos com excesso de peso ou obesidade sem diabetes. Ao fim de 64 semanas, verificou-se uma redução média de 13,6% do peso corporal no grupo semaglutido, comparativamente a 2,2% com placebo (diferença estimada: -11,4 pontos percentuais; $p < 0,001$). O fármaco demonstrou ainda melhorias significativas na qualidade de vida, mantendo um perfil de segurança dominado por eventos gastrointestinais, maioritariamente ligeiros a moderados (74% vs. 42% com placebo). Estes resultados confirmam o potencial do semaglutido oral em doses intermédias como alternativa e eficaz às formulações injetáveis, com impacto direto na adesão e aceitabilidade terapêutica. Atualmente, já existem formulações de semaglutido oral no mercado, comercializado nas dosagens de 3mg, 7mg e 14 mg para o tratamento da diabetes tipo 2, mas os dados do OASIS-4 sugerem que doses mais elevadas poderiam vir a ser utilizadas especificamente para o controlo do excesso de peso e obesidade (Wharton, Lingvay, et al., 2025)

Paralelamente, a emergência dos agonistas não peptídicos do recetor de GLP-1 representa uma mudança conceptual importante. O orforglipron, desenvolvido pela Eli Lilly, é o primeiro representante desta nova classe. No estudo ATTAIN-1, conduzido em mais de 3100 participantes com obesidade sem diabetes, o orforglipron provocou reduções médias de -7,5% (6 mg), -8,4% (12 mg) e -11,2% (36 mg) no peso corporal após 72 semanas, em comparação com -2,1% com placebo ($p < 0,001$). Os efeitos metabólicos adicionais incluíram melhorias significativas na tensão arterial e nos lípidos plasmáticos, confirmando o potencial multifatorial deste agonista (Wharton, Aronne, et al., 2025)

Num segundo estudo, ACHIEVE-1, realizado em indivíduos com diabetes tipo 2 inicial, o orforglipron reduziu a HbA1c em 1,0–1,5 pontos percentuais e o peso corporal em até 7,6% após 40 semanas, sem episódios de hipoglicemia grave. Estes resultados sugerem que os agonistas não peptídicos orais poderão combinar eficácia comparável à dos peptídicos com custos de produção inferiores e maior estabilidade, eliminando a necessidade de cadeia de frio, um avanço relevante em termos de sustentabilidade industrial e acessibilidade global (Rosenstock et al., 2025).

5.2 Fármacos de ação prolongada e conjugados multi-hormonais

A inovação recente também se traduz em moléculas híbridas com mecanismos hormonais combinados e intervalos de administração alargados, visando maximizar o efeito metabólico e reduzir a carga terapêutica do doente.

Um exemplo promissor é o maridebart cafraglutide (MariTide), um conjugado peptídeo-anticorpo que atua como agonista do recetor de GLP-1 e antagonista do recetor de GIP, desenvolvido pela Amgen. No ensaio de fase II, publicado em 2025 no NEJM, 592 participantes com obesidade foram tratados com diferentes regimes de dose mensal (140–420 mg). Após 52 semanas, a redução média de peso variou entre –12,3% e –16,2% nos doentes sem diabetes e –8,4% a –12,3% na coorte com diabetes tipo 2, comparativamente a –2,5% e –1,7% com placebo, respetivamente. Além disso, observou-se uma redução da HbA1c até 1,6 pontos percentuais, sem novos sinais de segurança relevantes. O perfil de segurança revelou-se aceitável, com eventos gastrointestinais mais frequentes no início e menor incidência quando se usou titulação gradual da dose (Jastreboff et al., 2025).

Estas abordagens sublinham a tendência para estratégias farmacológicas de múltipla modulação hormonal, com o objetivo de superar os limites dos agonistas GLP-1 isolados. A conjugação com anticorpos permite prolongar a semivida plasmática, reduzir a variabilidade interindividual e modular simultaneamente a lipólise, o apetite e a homeostase glicídica, abrindo caminho a uma nova geração de terapias metabólicas de ação prolongada (Clemmensen et al., 2019; Dong et al., 2024; Gutgesell et al., 2024).

5.3 CagriSema, IcoSema e a sinergia farmacológica

Entre as combinações peptídicas em desenvolvimento, destaca-se o CagriSema, uma formulação de administração subcutânea semanal que combina semaglutido, um agonista dos recetores de GLP-1, com cagrilintida, um agonista do recetor da amilina. Esta associação demonstrou resultados clínicos promissores no ensaio REDEFINE-1, conduzido em indivíduos com obesidade sem diabetes. O tratamento com CagriSema promoveu uma redução de 22,7% do peso corporal, superior à observada com semaglutido isolado, além de proporcionar melhor controlo da glicemia, redução da pressão arterial e melhorias no perfil lipídico e inflamatório.

A sinergia farmacológica entre os dois péptidos explica estes resultados: enquanto o GLP-1 atua principalmente na redução do apetite e da ingestão alimentar, a amilina retarda o esvaziamento gástrico e potencia a saciedade central. A combinação destes mecanismos traduz-se numa perda ponderal mais expressiva, mantendo um perfil de segurança favorável, com efeitos adversos predominantemente gastrointestinais ligeiros e transitórios (M. J. Davies et al., 2025; Garvey et al., 2025).

Outro desenvolvimento promissor é o IcoSema, uma co-formulação de insulina icodec (de ação ultralonga) e semaglutido, concebida para administração subcutânea semanal. Direcionado principalmente ao tratamento da DM2, o IcoSema demonstrou melhorias significativas no controlo glicémico e no perfil lipídico, com um regime de administração simplificado para aumentar a adesão terapêutica. Embora o efeito sobre o peso corporal varie consoante o contexto clínico, os ensaios da série COMBINE indicam que o IcoSema pode atenuar o ganho de peso associado à terapêutica com insulina, ainda que não promova perdas ponderais comparáveis às observadas com o semaglutido isolado. Esta estratégia exemplifica o potencial de integração terapêutica entre agentes metabólicos, ao combinar duas moléculas eficazes num único produto farmacêutico, aproveitando infraestruturas já existentes de produção de insulina e oferecendo uma solução potencialmente mais conveniente e custo-efetiva (Lingvay et al., 2025; Mathieu et al., 2025; Seetharaman et al., 2024).

5.4 Perspetiva fármaco económica e sustentabilidade do mercado

A rápida expansão das terapias baseadas em agonistas do recetor do GLP-1 reflete uma transformação profunda no panorama terapêutico e económico da obesidade. De acordo com o relatório *Obesity Market Revolution* da IQVIA (2024), o mercado global de medicamentos anti obesidade tem registado um crescimento exponencial, passando de cerca de 3 mil milhões de dólares em 2020 para mais de 30 mil milhões em 2024, o que representa um aumento superior a dez vezes em apenas quatro anos. As projeções apontam para uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) entre 13% e 15% no período de 2024 a 2034, podendo o valor total do mercado atingir aproximadamente 130 mil milhões de dólares anuais até 2034 (Pragya & Mohd, 2025). Clique ou toque aqui para introduzir texto. Clique ou toque aqui para introduzir texto.. Esta evolução do mercado é representada na Figura 6.

Este crescimento é impulsionado pela comprovada eficácia clínica dos agonistas dos recetores de GLP-1 (arGLP-1) e pela rápida expansão das suas indicações terapêuticas, que atualmente abrangem diabetes mellitus tipo 2, obesidade, insuficiência cardíaca e doença hepática gordurosa não alcoólica, com potencial de aplicação futura em doenças neurodegenerativas. Paralelamente, o aumento da consciencialização global acerca das complicações metabólicas associadas ao excesso de peso tem contribuído para consolidar a procura destes medicamentos. A predominância dos fármacos biológicos neste segmento reforça o papel das terapias inovadoras baseadas em péptidos na redefinição da abordagem farmacológica da obesidade e das doenças metabólicas correlacionadas (Ibrahim et al., 2025; Nevola et al., 2023; Waqas et al., 2025)

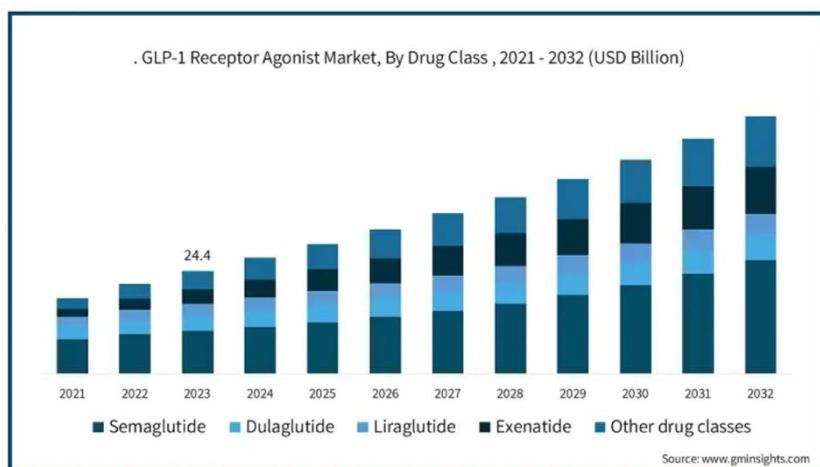


Figura 6- Mercado dos Agonistas do Recetor GLP-1, por fármaco, 2021–2032 (mil milhões de USD) adaptado de (Faizullabhoj & Wani, 2024)

Contudo, este crescimento acarreta desafios de sustentabilidade industrial e financeira. A dependência de síntese peptídica complexa e solventes como o DMF implica custos elevados e impacto ambiental significativo. Assim, o desenvolvimento de agonistas não peptídicos (como o orforglipron) e de formulações orais estáveis constitui não só um avanço científico, mas também um passo estratégico para a sustentabilidade económica e ambiental da indústria farmacêutica (Zheng et al., 2024).

Do ponto de vista farmacoeconómico, análises recentes demonstram que, apesar do custo inicial elevado, terapias como o semaglutido e os seus sucessores reduzem despesas em saúde a médio-longo prazo ao prevenir DM2, eventos cardiovasculares e complicações metabólicas graves. Com o fim das patentes do semaglutido previsto para 2026–2027 em vários mercados, antevê-se uma expansão dos biossimilares e genéricos sintéticos, sobretudo na Ásia, o que poderá reduzir custos e aumentar o acesso global. No entanto, a complexidade estrutural destas moléculas exige controlo rigoroso de pureza e imunogenicidade, sob pena de comprometer a equivalência terapêutica (Arias & Rickwood, 2025).

O equilíbrio entre inovação, acessibilidade e sustentabilidade será determinante para o futuro das terapias metabólicas. A integração de tecnologias de síntese automatizada, purificação verde e fabrico contínuo (*flow chemistry*) representa um novo paradigma produtivo, alinhado com os objetivos de descarbonização e economia circular definidos pela indústria farmacêutica europeia (Burange et al., 2022).

5.5 Perspetivas futuras: para além do metabolismo

Embora a principal utilização clínica do semaglutido continue a ser o tratamento da DM2 e da obesidade, investigações recentes têm explorado a sua ação a nível do sistema nervoso central. Através de técnicas analíticas avançadas, como a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS), foi possível detetar o semaglutido no cérebro de modelos animais, incluindo no hipotálamo, região crítica na regulação do apetite e do metabolismo energético. Estes avanços abrem novas perspetivas para a aplicação do semaglutido em doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer, onde os mecanismos de resistência à insulina e inflamação cerebral desempenham um papel relevante (T. S. Lee et al., 2023b; Siddeeqe et al., 2024; Wasilewska & Petruczynik, 2025b).

6. Conclusão

O desenvolvimento do biológico semaglutido representa um marco incontornável na história recente da terapêutica das doenças metabólicas. Enquanto análogo de GLP-1, a sua eficácia clínica demonstrada no controlo glicémico e, sobretudo, na redução de peso, colocou-o no centro da revolução farmacológica no tratamento da obesidade, uma das maiores crises de saúde pública do século XXI. A sua introdução no mercado assinalou não apenas um avanço científico e tecnológico, mas também uma mudança de paradigma, ao reconhecer a obesidade como doença crónica passível de tratamento farmacológico eficaz e seguro.

No entanto, apesar do seu sucesso clínico, a produção do semaglutido continua a enfrentar desafios significativos. O processo atualmente utilizado envolve a expressão recombinante do precursor peptídico em *Saccharomyces cerevisiae*, seguida de modificação química para a conjugação lipídica, sendo nestas etapas de purificação e semissíntese que ocorre o elevado consumo de solventes orgânicos, como acetonitrilo e TFA, bem como elevado gasto energético associado à liofilização. Paralelamente, com o aumento da procura global e a aproximação do fim das patentes, rotas alternativas de fabrico, incluindo síntese peptídica em fase sólida (SPPS) e abordagens híbridas recombinante-química, têm sido exploradas por empresas e centros de investigação com o objetivo de melhorar a eficiência, reduzir custos e promover maior sustentabilidade. A sustentabilidade da produção permanece, por isso, um ponto crítico a otimizar, refletindo a necessidade urgente de conciliar inovação terapêutica com responsabilidade ambiental e eficiência industrial.

Do ponto de vista regulatório, o semaglutido exemplifica a complexidade inerente aos medicamentos biológicos e peptídicos sintéticos. O seu fabrico requer o cumprimento rigoroso das GMP, bem como uma monitorização analítica sofisticada para garantir pureza, estabilidade e segurança. A imunogenicidade, ainda que rara, continua a ser uma preocupação, o que justifica a necessidade de uma dispensa controlada e de farmacovigilância contínua. Acresce a emergência de biossimilares, cuja equivalência terapêutica e perfil de impurezas podem divergir do produto original, representando um desafio acrescido para as autoridades reguladoras.

Nos últimos anos, a elevada procura por semaglutido, aliada a períodos de escassez no mercado, tem contribuído para o surgimento de um mercado ilegal e de contrabando do fármaco, com relatos de produtos falsificados e utilização não supervisionada. Esta situação constitui um problema emergente de saúde pública, que reforça a importância da farmacovigilância, da prescrição responsável e de uma regulação eficaz em todo o circuito do medicamento.

Do ponto de vista científico, o semaglutido abriu caminho para novas linhas de investigação, incluindo a exploração do seu potencial em doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson. O desenvolvimento de formulações de libertação prolongada, microcápsulas, hidrogéis ou sistemas implantáveis, testemunha a vitalidade da investigação neste campo e antecipa um futuro em que a conveniência posológica poderá ser tão determinante quanto a eficácia clínica.

Em síntese, o semaglutido não é apenas um fármaco de enorme relevância terapêutica: é também um símbolo da capacidade da ciência em responder a desafios globais, transformando o conhecimento em soluções concretas para milhões de doentes. Ainda assim, a sua história encontra-se em construção. Os próximos anos serão determinantes para enfrentar os desafios da sustentabilidade, da acessibilidade económica e da segurança a longo prazo. O futuro da terapêutica da obesidade, tal como inaugurado pelo semaglutido, dependerá da capacidade da indústria, da ciência e da regulação em conjugar inovação, rigor e responsabilidade.

7. Referências Bibliográficas

- Alexiadou, K., Anyiam, O., & Tan, T. (2019). Cracking the combination: Gut hormones for the treatment of obesity and diabetes. *Journal of Neuroendocrinology*, 31(5). <https://doi.org/10.1111/JNE.12664>
- Arias, A., & Rickwood, S. (2025). *Off-patent semaglutide in 2026: the next revolution in anti-obesity medications* - IQVIA. IQVIA. <https://www.iqvia.com/locations/emea/blogs/2025/07/off-patent-semaglutide>
- Behrendt, R., White, P., & Offer, J. (2016). Advances in Fmoc solid-phase peptide synthesis. *Journal of Peptide Science*, 22(1), 4–27. <https://doi.org/10.1002/PSC.2836>
- Bergmann, N. C., Davies, M. J., Lingvay, I., & Knop, F. K. (2023). Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. In *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 25, Issue 1, pp. 18–35). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/dom.14863>
- Blackman, A., Foster, G. D., Zammit, G., Rosenberg, R., Aronne, L., Wadden, T., Claudius, B., Jensen, C. B., & Mignot, E. (2016). Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity* (2005), 40(8), 1310. <https://doi.org/10.1038/IJO.2016.52>
- Bombassaro, B., Araujo, E. P., & Velloso, L. A. (2024). The hypothalamus as the central regulator of energy balance and its impact on current and future obesity treatments. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 68(Spec Issue). <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0082>
- Branch, S. K. (2005). Guidelines from the International Conference on Harmonisation (ICH). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38(5), 798–805. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2005.02.037>

- Bray, B. L. (2003). Large-scale manufacture of peptide therapeutics by chemical synthesis. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2(7), 587–593. <https://doi.org/10.1038/NRD1133>
- Broide, E., Bloch, O., Ben-Yehudah, G., Cantrell, D., Shirin, H., & Rapoport, M. J. (2013). GLP-1 Receptor Is Expressed in Human Stomach Mucosa: Analysis of Its Cellular Association and Distribution within Gastric Glands. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 61(9), 649. <https://doi.org/10.1369/0022155413497586>
- Burange, A. S., Osman, S. M., & Luque, R. (2022). Understanding flow chemistry for the production of active pharmaceutical ingredients. *IScience*, 25(3), 103892. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2022.103892>
- CDER. (2021). *ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin Guidance for Industry*. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- Chen, F., He, L., Li, J., Yang, S., Zhang, B., Zhu, D., Wu, Z., Zhang, S., Hou, D., Ouyang, C., Yi, J., Xiao, C., & Hou, K. (2022). Polyethylene Glycol Loxenatide Injection (GLP-1) Protects Vascular Endothelial Cell Function in Middle-Aged and Elderly Patients With Type 2 Diabetes by Regulating Gut Microbiota. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMOLB.2022.879294>
- Clemmensen, C., Finan, B., Müller, T. D., DiMarchi, R. D., Tschöp, M. H., & Hofmann, S. M. (2019). Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(2), 90–104. <https://doi.org/10.1038/S41574-018-0118-X>
- Colberg, J., Tucker, J. L., Martínez, I., Bailey, J. D., Briddell, C., Koenig, S. G., Kopach, M. E., Michalak, S., Parsons, A., Richardson, P. F., Roschangar, F., Vestergaard, E., & Voutchkova-Kostal, A. (2025). Environmental Sustainability Strategy of Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing: A Perspective from the American Chemical Society Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 13(27), 10268–10284.

https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.5C01094/ASSET/IMAGES/LARGE/SC5C01094_0013.JPEG

CPC Scientific Inc. (2025). *CGMP - Accelerating large scale, late phase and commercial production*.

Cuffari, B. (2025). *Why GLP-1 Manufacturing Needs a New Biopharma Approach*. News Medical Life Sciences. <https://www.news-medical.net/life-sciences/Why-GLP-1-Manufacturing-Needs-a-New-Biopharma-Approach.aspx>

Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., Rosenstock, J., Shimomura, I., Viljoen, A., Wadden, T. A., & Lingvay, I. (2021). Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 397(10278), 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)

Davies, M. J., Bajaj, H. S., Broholm, C., Eliassen, A., Garvey, W. T., le Roux, C. W., Lingvay, I., Lyndgaard, C. B., Rosenstock, J., & Pedersen, S. D. (2025). Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 393(7). <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2502082>

Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., Andreasen, A. H., Jensen, C. B., DeFronzo, R. A., Valensi, P., Levy, M., Benabdallah, S., Serusclat, P., Courreges, J. P., Gouet, D., Clavel, S., Cariou, B., Tyler, K., Hanefeld, M., ... Zimmerman, T. S. (2015). Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(7), 687–699. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.9676>

de Oca, Alejandra P. Z. M. T. S., PelliTero, S., & PUig-DoMingo, M. (2021). obesity and glp-1. *Minerva Endocrinology*, 46(2), 168–176. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03369-6>

- Dong, Y., Zhang, J., Xu, H., Shen, H., Lu, Q., Feng, J., & Cai, Z. (2024). Design of a novel long-acting dual GLP-1/GIP receptor agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 100. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2024.117630>
- Eidelman, C., Penias-Navon, S., & Naveh, L. (2020). *Improved processes for the preparation of semaglutide* (Patent WO2020190757A1).
- Elashoff, M., Matveyenko, A. V., Gier, B., Elashoff, R., & Butler, P. C. (2011). Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies. *Gastroenterology*, 141(1), 150. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2011.02.018>
- Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2016). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science : AMS*, 13(4), 851. <https://doi.org/10.5114/AOMS.2016.58928>
- EM, C., IC, S., SM, C., SC, C., CI, C., AI, P., MS, S., CR, O., PI, M., & AI, D. (2015). Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 807. <https://doi.org/10.4239/WJD.V6.I6.807>
- EMA. (2003). *ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products*. <http://www.emea.eu.int>
- EMA. (2013a). *ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological-biological-entities-scientific-guideline>
- EMA. (2013b). *ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological-biological-entities-scientific-guideline>

- EMA. (2014a). *ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
- EMA. (2014b). *ICH Q10 Pharmaceutical quality system - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system-scientific-guideline>
- EMA. (2018). *Ozempic: EPAR – Public assessment report*. www.ema.europa.eu/contact
- EMA. (2022a). *ICH Q3D Elemental impurities - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline>
- EMA. (2022b). *ICH Q3D Elemental impurities - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline>
- EMA. (2023a). *Guideline on the Development and Manufacture of Synthetic Peptides*. www.ema.europa.eu/contact
- EMA. (2023b). *ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-scientific-guideline>
- EMA. (2023c). *ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline>
- EMA. (2024). *ICH Q3C (R9) Residual solvents - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r9-residual-solvents-scientific-guideline>

- EMA. (2025a). *ICH Q9 Quality risk management - Scientific guideline* | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
- EMA. (2025b). *ICH Q9 Quality risk management - Scientific guideline* | European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline>
- EMA. (2025c). *Wegovy : EPAR - Product Information*.
- Enkhtugs, K., Byambasukh, O., Boldbaatar, D., Tsedev-Ochir, T. O., Enebish, O., Sereejav, E., Dangaa, B., Bayartsogt, B., Yadamsuren, E., & Nyamdavaa, K. (2024). Examining Age-Adjusted Associations between BMI and Comorbidities in Mongolia: Cross-Sectional Prevalence. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE12121222>
- Farhana, A., & Rehman, A. (2023). Metabolic Consequences of Weight Reduction. *Textbook of Obesity*, 333–343. <https://doi.org/10.1002/9781394323142.ch20>
- FDA. (2001). *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q7a-good-manufacturing-practice-guidance-active-pharmaceutical-ingredients#P521_28157
- FDA. (2023). *Semaglutide Subcutaneous Solution*. <https://www.fda.gov/regulatory->
- FDA. (2024). *FDA Approves First Treatment to Reduce Risk of Serious Heart Problems Specifically in Adults with Obesity or Overweight* | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-reduce-risk-serious-heart-problems-specifically-adults-obesity-or>
- Feier, C. V. I., Vonica, R. C., Faur, A. M., Streinu, D. R., & Muntean, C. (2024). Assessment of Thyroid Carcinogenic Risk and Safety Profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) Therapy for Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4346. <https://doi.org/10.3390/IJMS25084346>

- Ferrazzano, L., Catani, M., Cavazzini, A., Martelli, G., Corbisiero, D., Cantelmi, P., Fantoni, T., Mattellone, A., De Luca, C., Felletti, S., Cabri, W., & Tolomelli, A. (2022). Sustainability in peptide chemistry: current synthesis and purification technologies and future challenges. *Green Chemistry*, 24(3), 975–1020. <https://doi.org/10.1039/D1GC04387K>
- Ferrazzano, L., Corbisiero, D., Martelli, G., Tolomelli, A., Viola, A., Ricci, A., & Cabri, W. (2019). Green solvent mixtures for solid-phase peptide synthesis: A dimethylformamide-free highly efficient synthesis of pharmaceutical-grade peptides. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, 7(15), 12867–12877. https://doi.org/10.1021/ACSSUSCHEMENG.9B01766/SUPPL_FILE/SC9B01766_SI_001.PDF
- Flint, A., Raben, A., Astrup, A., & Holst, J. J. (1998). Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 101(3), 515. <https://doi.org/10.1172/JCI990>
- Fosgerau, K., & Hoffmann, T. (2015a). Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*, 20(1), 122–128. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2014.10.003>
- Fosgerau, K., & Hoffmann, T. (2015b). Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*, 20(1), 122–128. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2014.10.003>
- Garvey, W. T., Blüher, M., Osorio Contreras, C. K., Davies, M. J., Winning Lehmann, E., Pietiläinen, K. H., Rubino, D., Sbraccia, P., Wadden, T., Zeuthen, N., & Wilding, J. P. H. (2025). Coadministered Cagrilintide and Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*, 393(7), 635–647. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2502081>
- Gutgesell, R. M., Nogueiras, R., Tschöp, M. H., & Müller, T. D. (2024). Dual and Triple Incretin-Based Co-agonists: Novel Therapeutics for Obesity and Diabetes. *Diabetes Therapy*, 15(5), 1069. <https://doi.org/10.1007/S13300-024-01566-X>

- Hach, M., Engelund, D. K., Mysling, S., Mogensen, J. E., Schelde, O., Haselmann, K. F., Lamberth, K., Vilhelmsen, T. K., Malmstrøm, J., Højlys-Larsen, K. B., Rasmussen, T. S., Borch-Jensen, J., Mortensen, R. W., Jensen, T. M. T., Kesting, J. R., Catarig, A. M., Asgreen, D. J., Christensen, L., & Staby, A. (2024a). Impact of Manufacturing Process and Compounding on Properties and Quality of Follow-On GLP-1 Polypeptide Drugs. *Pharmaceutical Research*, 41(10), 1991–2014. <https://doi.org/10.1007/S11095-024-03771-6>
- Hach, M., Engelund, D. K., Mysling, S., Mogensen, J. E., Schelde, O., Haselmann, K. F., Lamberth, K., Vilhelmsen, T. K., Malmstrøm, J., Højlys-Larsen, K. B., Rasmussen, T. S., Borch-Jensen, J., Mortensen, R. W., Jensen, T. M. T., Kesting, J. R., Catarig, A. M., Asgreen, D. J., Christensen, L., & Staby, A. (2024b). Impact of Manufacturing Process and Compounding on Properties and Quality of Follow-On GLP-1 Polypeptide Drugs. *Pharmaceutical Research*, 41(10), 1991–2014. <https://doi.org/10.1007/S11095-024-03771-6>
- Hamley, I. W., de Mello, L. R., Castelletto, V., Zinn, T., Cowieson, N., Seitsonen, J., & Bizien, T. (2025). Semaglutide Aggregates into Oligomeric Micelles and Short Fibrils in Aqueous Solution. *Biomacromolecules*, 26(6), 3786–3794. https://doi.org/10.1021/ACS.BIOMAC.5C00342/SUPPL_FILE/BM5C00342_SI_001.PDF
- Ibrahim, R., Kambal, A., & Abdelmajeed, M. A. (2025). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Neurodegenerative Diseases: A Comprehensive Review. *Cureus*, 17(9). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.92441>
- INE. (2022). *Estatísticas da Saúde*. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUE_Sdest_boui=715367569&DESTAQUESmodo=2
- Infarmed. (2025, October 27). *Infarmed - INFARMED, I.P.* <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>
- Iqvia. (2025, July 14). *Obesity Market Revolution: Reshaping the Future of Metabolic Health - IQVIA*. <https://www.iqvia.com/library/articles/obesity-market-revolution>

- Irfan, H. (2024). Obesity, Cardiovascular Disease, and the Promising Role of Semaglutide: Insights from the SELECT Trial. *Current Problems in Cardiology*, 49(1 Pt A). <https://doi.org/10.1016/J.CPCARDIOL.2023.102060>
- Isidro-Llobet, A., Kenworthy, M. N., Mukherjee, S., Kopach, M. E., Wegner, K., Gallou, F., Smith, A. G., & Roschangar, F. (2019). Sustainability Challenges in Peptide Synthesis and Purification: From R&D to Production. *Journal of Organic Chemistry*, 84(8), 4615–4628. https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.8B03001/ASSET/IMAGES/LARGE/JO-2018-030014_0008.JPEG
- Jad, Y. E., Acosta, G. A., Khattab, S. N., De La Torre, B. G., Govender, T., Kruger, H. G., El-Faham, A., & Albericio, F. (2016). 2-Methyltetrahydrofuran and cyclopentyl methyl ether for green solid-phase peptide synthesis. *Amino Acids*, 48(2), 419–426. <https://doi.org/10.1007/S00726-015-2095-X>
- Jastreboff, A. M., Ryan, D. H., Bays, H. E., Ebeling, P. R., Mackowski, M. G., Philipose, N., Ross, L., Liu, Y., Burns, C. E., Abbasi, S. A., & Pannacciulli, N. (2025). Once-Monthly Maridebart Cafraglutide for the Treatment of Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*, 393(9), 843–857. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2504214/SUPPL_FILE/NEJMOA2504214_DATA-SHARING.PDF
- Jensen, L., Helleberg, H., Roffel, A., van Lier, J. J., Bjørnsdottir, I., Pedersen, P. J., Rowe, E., Derving Karsbøl, J., & Pedersen, M. L. (2017). Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104, 31–41. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2017.03.020>
- Jensterle, M., Rizzo, M., Haluzík, M., & Janež, A. (2022). Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 39(6), 2452–2467. <https://doi.org/10.1007/S12325-022-02153-X>

- Jones, H. S. (2025). *How Ozempic Works: (Bio)Chemical Perspectives on Weight Loss Drugs* - *ChemistryViews*. Chemistry Views. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chemv.202400146>
- Kabahizi, A., Wallace, B., Lieu, L., Chau, D., Dong, Y., Hwang, E. S., & Williams, K. W. (2022). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *British Journal of Pharmacology*, 179(4), 600–624. <https://doi.org/10.1111/BPH.15682>
- Kobylińska, M., Antosik, K., Decyk, A., & Kurowska, K. (2021). Malnutrition in Obesity: Is It Possible? *Obesity Facts*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.1159/000519503>
- Kumar, R. B., & Aronne, L. J. (2020). Iatrogenic Obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 49(2), 265–273. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2020.02.010>
- Kupnicka, P., Król, M., Żychowska, J., Łagowski, R., Prajwos, E., Surówka, A., & Chlubek, D. (2024). GLP-1 Receptor Agonists: A Promising Therapy for Modern Lifestyle Diseases with Unforeseen Challenges. *Pharmaceuticals*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/PH17111470>
- Lee, C. Y. (2021). A Combination of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Dietary Intervention Could Be a Promising Approach for Obesity Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 748477. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.748477>
- Lee, T. S., Park, E. J., Choi, M., Oh, H. S., An, Y., Kim, T., Kim, T. H., Shin, B. S., & Shin, S. (2023a). Novel LC-MS/MS analysis of the GLP-1 analog semaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1221. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2023.123688>
- Lee, T. S., Park, E. J., Choi, M., Oh, H. S., An, Y., Kim, T., Kim, T. H., Shin, B. S., & Shin, S. (2023b). Novel LC-MS/MS analysis of the GLP-1 analog semaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats. *Journal of*

- Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1221. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2023.123688>
- Lim, Y., & Boster, J. (2021). *Obesity and Co-morbid Conditions*. <https://www.researchgate.net/publication/355472213>
- Lingvay, I., Benamar, M., Chen, L., Fu, A., Jódar, E., Nishida, T., Riveline, J. P., Yabe, D., Zueger, T., & Réa, R. (2025). Once-weekly IcoSema versus once-weekly semaglutide in adults with type 2 diabetes: the COMBINE 2 randomised clinical trial. *Diabetologia*, 68(4), 739–751. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06348-5>
- Liu, X., Zhang, N., Gu, X., Qin, Y., Song, D., Zhang, L., & Ma, S. (2020). Total Synthesis of Semaglutide Based on a Soluble Hydrophobic-Support-Assisted Liquid-Phase Synthetic Method. *ACS Combinatorial Science*, 22(12), 821–825. <https://doi.org/10.1021/ACSCOMBSCI.0C00134>
- Maciej Serda, Becker, F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Science, P., Sk, S. K., Hinnebusch, R., Hinnebusch A, R., Rabinovich, I., Olmert, Y., Uld, D. Q. G. L. Q., Ri, W. K. H. U., Lq, V., Frxqw, W. K. H., Zklfk, E., Edvhg, L. V, ... فاطمی ح. (2024). Role Of ICH In Harmonising Drug Reulations. *International Journal of Pharmaceuticals and Health Care Research*, 12(4), 306–316. <https://doi.org/10.2/JQUERY.MIN.JS>
- Maharjan, R., Lim, D. S., Baik, H. J., Park, H. E., Kim, M. S., Kim, K. H., & Jeong, S. H. (2024). Preparation of semaglutide long-acting injectable microcapsules with physicochemical properties, long-term stability, and pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 54(5), 667–681. <https://doi.org/10.1007/S40005-024-00681-Y>
- Malgave, A., Akbar, S., Joseph, A., Dande Aishwarya, Peraman, R., & Malayandi, R. (2025). Effect of pH, buffers, molarity, and temperature on solution state degradation of semaglutide using LC-HRMS: A preformulation protocol for peptide drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 214. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2025.114780>

- Malgave, A., Akbar, S., Tiwari, A., Hande, S., Joseph, A., & Malayandi, R. (2025). Influence of Buffering Capacity, pH, and Temperature on the Stability of Semaglutide: A Preformulation Study. *Journal of Peptide Science: An Official Publication of the European Peptide Society*, 31(8). <https://doi.org/10.1002/PSC.70039>
- Marechal, A., Besnard, R., Hakim, S., Naessens, U., Soula, O., Gaudier, M., Dauty, E., & Megret, C. (2024). 1674-P: Development of a Once-a-Month Formulation of Semaglutide from an Innovative Injectable and Biodegradable Hydrogel. *Diabetes*, 73(Supplement_1). <https://doi.org/10.2337/DB24-1674-P>
- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834–1844. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1607141/SUPPL_FILE/NEJMOA1607141_DISCLOSURES.PDF
- Mathieu, C., Giorgino, F., Kim, S. G., Larsen, J. H., Philis-Tsimikas, A., Ramachandran, A., Pagliaro Rocha, T. M., Shankarappa, V. B., Terauchi, Y., & Ji, L. (2025). Once-weekly IcoSema versus once-weekly insulin icodec in type 2 diabetes management (COMBINE 1): an open-label, multicentre, treat-to-target, randomised, phase 3a trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 13(7), 568–579. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00096-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00096-8)
- Mu, Y., Bao, X., Eliaschewitz, F. G., Hansen, M. R., Kim, B. T., Koroleva, A., Ma, R. C. W., Yang, T., Zu, N., & Liu, M. (2024). Efficacy and safety of once weekly semaglutide 2·4 mg for weight management in a predominantly east Asian population with overweight or obesity (STEP 7): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 12(3), 184–195. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00388-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00388-1)
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J.,

- Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.09.010>
- N, A. D., Babu Dandamudi, R., & Orlowicz, S. (2025). *Stability indicating HPLC Method for the Determination of Semaglutide Related Substances and Degradation Products Using AerisTM Peptide XB-C18*.
- Nagi, M. A., Ahmed, H., Rezq, M. A. A., Sangroongruangsri, S., Chaikledkaew, U., Almalki, Z., & Thavorncharoensap, M. (2024). Economic costs of obesity: a systematic review. *International Journal of Obesity (2005)*, 48(1), 33–43. <https://doi.org/10.1038/S41366-023-01398-Y>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2020.101102>
- Nevola, R., Epifani, R., Imbriani, S., Tortorella, G., Aprea, C., Galiero, R., Rinaldi, L., Marfella, R., & Sasso, F. C. (2023). GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS24021703>
- Nowak, A., & Czkwianianc, E. (2016). A contemporary approach to body mass regulation mechanisms. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 11(2), 73. <https://doi.org/10.5114/PG.2016.60043>
- Park, H. K., & Ahima, R. S. (2023). Endocrine disorders associated with obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 90, 102394. <https://doi.org/10.1016/J.BPOBGYN.2023.102394>
- Páscoa, R., Teixeira, A., Henriques, T. S., Monteiro, H., Monteiro, R., & Martins, C. (2023). Characterization of an obese population: a retrospective longitudinal study from real-world data in northern Portugal. *BMC Primary Care*, 24(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12875-023-02023-7/FIGURES/5>

- Patel, D., & Smith, A. (2021). Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(10), 1193–1204. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1947796>
- Peng, D., Li, Y., Si, L., Zhu, B., Wu, P., Li, Y., Tang, D., Liu, Y., & Zhang, Y. (2024). A two-step method preparation of semaglutide through solid-phase synthesis and inclusion body expression. *Protein Expression and Purification*, 219. <https://doi.org/10.1016/J.PEP.2024.106477>
- Pennington, M. W., Zell, B., & Bai, C. J. (2021). Commercial manufacturing of current good manufacturing practice peptides spanning the gamut from neoantigen to commercial large-scale products. *Medicine in Drug Discovery*, 9, 100071. <https://doi.org/10.1016/J.MEDIDD.2020.100071>
- Phillips, A., & Clements, J. N. (2022). Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(2), 184–193. <https://doi.org/10.1111/JCPT.13574>
- Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., Lau, D. C. W., le Roux, C. W., Violante Ortiz, R., Jensen, C. B., & Wilding, J. P. H. (2015). A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11–22. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1411892/SUPPL_FILE/NEJMOA1411892_DISCLOSURES.PDF
- Poston, W. S. C., & Foreyt, J. P. (1999). Obesity is an environmental issue. *Atherosclerosis*, 146(2), 201–209. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00258-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00258-0)
- Pragya, T., & Mohd, H. (2025). *Obesity Market Revolution: Reshaping the Future of Metabolic Health - IQVIA*. IQVIA. <https://www.iqvia.com/library/articles/obesity-market-revolution>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 37–50. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2018.10.007>

- Rosenstock, J., Balas, B., Charbonnel, B., Bolli, G. B., Boldrin, M., Ratner, R., & Balena, R. (2013). The fate of taspoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial. *Diabetes Care*, 36(3), 498–504. <https://doi.org/10.2337/DC12-0709>
- Rosenstock, J., Hsia, S., Nevarez Ruiz, L., Eyde, S., Cox, D., Wu, W.-S., Liu, R., Li, J., Fernández Landó, L., Denning, M., Ludwig, L., & Chen, Y. (2025). Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 393(11), 1065–1076. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2505669/SUPPL_FILE/NEJMOA2505669_DAT_A-SHARING.PDF
- Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O’Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., Wadden, T. A., Wizert, A., & Garvey, W. T. (2022). Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(2), 138–150. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.23619>
- Ryan, D. H., Lingvay, I., Deanfield, J., Kahn, S. E., Barros, E., Burguera, B., Colhoun, H. M., Cercato, C., Dicker, D., Horn, D. B., Hovingh, G. K., Jeppesen, O. K., Kokkinos, A., Lincoff, A. M., Meyhöfer, S. M., Oral, T. K., Plutzky, J., van Beek, A. P., Wilding, J. P. H., & Kushner, R. F. (2024). Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nature Medicine*, 30(7), 2049–2057. <https://doi.org/10.1038/S41591-024-02996-7>
- Ryu, C.-Y. (2024). *Confirmation of Peptide-Related Impurity Intact Mass Using 2D-LC*.
- Sánchez-Trasviña, C., Flores-Gatica, M., Enriquez-Ochoa, D., Rito-Palomares, M., & Mayolo-Deloisa, K. (2021). Purification of Modified Therapeutic Proteins Available on the Market: An Analysis of Chromatography-Based Strategies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 717326. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2021.717326>
- Seetharaman, R., Monteiro, R., Maradia, J., & Tripathi, R. (2024). IcoSema: unveiling the future of diabetes management from a clinical pharmacology perspective.

Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 35(4–5), 213–224.
<https://doi.org/10.1515/JBCPP-2024-0058>

Siddeeque, N., Hussein, M. H., Abdelmaksoud, A., Bishop, J., Attia, A. S., Elshazli, R. M., Fawzy, M. S., & Toraih, E. A. (2024). Neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative Disorders: A Large-Scale Propensity-Matched cohort study. *International Immunopharmacology*, 143(Pt 3).
<https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2024.113537>

Silver, A. (2024). *Novo Nordisk braces for generic challenge to Ozempic, Wegovy in China* | Reuters. Reuters. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/novo-nordisk-braces-generic-challenge-ozempic-wegovy-china-2024-06-05/>

Silver, A., & Burger, L. (2024). *Drugmaker seeks approval for China's first biosimilar Ozempic* | Reuters. Reuters. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/chinas-first-biosimilar-ozempic-drug-applies-approval-2024-04-03/>

Simón, A. (2020). Tratamento Farmacológico da Obesidade em Adultos . *Boletim Da Ordem Dos Farmacêuticos* , 3–5.

Smilowitz, J. T., German, J. B., & Zivkovic, A. M. (2010). Food Intake and Obesity: The Case of Fat. *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53555/>

Staby, A., Steensgaard, D. B., Haselmann, K. F., Marino, J. S., Bartholdy, C., Videbæk, N., Schelde, O., Bosch-Traberg, H., Spang, L. T., & Asgreen, D. J. (2020). Influence of Production Process and Scale on Quality of Polypeptide Drugs: a Case Study on GLP-1 Analogs. *Pharmaceutical Research*, 37(7), 1–18.
<https://doi.org/10.1007/S11095-020-02817-9/METRICS>

Tan, H. C. Q., Dampil, O. A., & Marquez, M. M. (2022a). Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*

- (Vol. 37, Issue 2, pp. 65–72). ASEAN Federation of Endocrine Societies.
<https://doi.org/10.15605/jafes.037.02.14>
- Tan, H. C. Q., Dampil, O. A., & Marquez, M. M. (2022b). Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 37(2), 65. <https://doi.org/10.15605/JAFES.037.02.14>
- Tan, Q., Akindehin, S. E., Orsso, C. E., Waldner, R. C., DiMarchi, R. D., Müller, T. D., & Haqq, A. M. (2022a). Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 838410. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.838410>
- Tan, Q., Akindehin, S. E., Orsso, C. E., Waldner, R. C., DiMarchi, R. D., Müller, T. D., & Haqq, A. M. (2022b). Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.838410>
- Theodorakis, N., & Nikolaou, M. (2025). The Human Energy Balance: Uncovering the Hidden Variables of Obesity. *Diseases*, 13(2), 55. <https://doi.org/10.3390/DISEASES13020055>
- Trivedi, P., & Mohd, H. (2025). *Obesity Market Revolution: Reshaping the Future of Metabolic Health*.
- Ueno, H., & Nakazato, M. (2016). Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation. *Journal of Diabetes Investigation*, 7(6), 812. <https://doi.org/10.1111/JDI.12492>
- Varnava, K. G., & Sarojini, V. (2019). Making Solid-Phase Peptide Synthesis Greener: A Review of the Literature. *Chemistry, an Asian Journal*, 14(8), 1088–1097. <https://doi.org/10.1002/ASIA.201801807>
- Vivani Medical, Inc. (2024). *NanoPortal™: Innovative Delivery Technology*.
- Vivenzio, G., Scala, M. C., Marino, P., Manfra, M., Campiglia, P., & Sala, M. (2023). Dipropylenglycol Dimethylether, New Green Solvent for Solid-Phase Peptide

- Synthesis: Further Challenges to Improve Sustainability in the Development of Therapeutic Peptides. *Pharmaceutics*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15061773>
- Von der Leyen, U. (2021). REGULAMENTO (UE) 2021/2030 DA COMISSÃO. *Jornal Oficial Da União Europeia*. <https://echa.europa.eu/documents/10162/44ad5cd9-1143-0072-0550-5860846ffbb4>
- Wang, C., Zhang, J., Dong, Y., Xu, J., Lu, J., Ding, C., Cai, Z., & Feng, J. (2025). Design, synthesis, and biological evaluation of long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) conjugates modified with dual fatty acids and a proline-alanine-serine (PAS) polypeptide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 128, 118266. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2025.118266>
- Waqas, S. A., Sohail, M. U., Saad, M., Minhas, A. M. K., Greene, S. J., Fudim, M., Fonarow, G. C., Abramov, D., Khan, M. S., & Ahmed, R. (2025). Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 31(7), 1076–1080. <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2025.01.022>
- Wasilewska, B., & Petruczynik, A. (2025a). Semaglutide - properties, action and chromatographic analysis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 24(2), 197. <https://doi.org/10.1007/S40200-025-01711-8>
- Wasilewska, B., & Petruczynik, A. (2025b). Semaglutide - properties, action and chromatographic analysis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 24(2), 197. <https://doi.org/10.1007/S40200-025-01711-8>
- Wharton, S., Aronne, L. J., Stefanski, A., Alfari, N. F., Ciudin, A., Yokote, K., Halpern, B., Shukla, A. P., Zhou, C., Macpherson, L., Allen, S. E., Ahmad, N. N., & Klise, S. R. (2025). Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2511774>
- Wharton, S., Lau, D. C. W., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., Adamo, K., Alberga, A., Bell, R., Boulé, N., Boyling, E., Brown, J., Calam, B.,

- Clarke, C., Crowshoe, L., Divalentino, D., Forhan, M., Freedhoff, Y., Gagner, M., ... Wicklum, S. (2020). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 192(31), E875–E891. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.191707>
- Wharton, S., Lingvay, I., Bogdanski, P., Duque do Vale, R., Jacob, S., Karlsson, T., Shaji, C., Rubino, D., & Garvey, W. T. (2025). Oral Semaglutide at a Dose of 25 mg in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 393(11), 1077–1087. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2500969>
- WHO. (2025, May 7). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Willms, B., Werner, J., Holst, J. J., Ørskov, C., Creutzfeldt, W., & Nauck, M. A. (1996). Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(1), 327–332. <https://doi.org/10.1210/JCEM.81.1.8550773>
- World Obesity Federation. (2025). *Atlas Mundial da Obesidade 2025*. <https://lp2.institutocordial.com.br/pbo-223-atlas-25>
- Wosińska, M. (2025). *The Wild East of semaglutide | Brookings*. Brookings. <https://www.brookings.edu/articles/the-wild-east-of-semaglutide/>
- Yap, M. K. K., & Misuan, N. (2019). Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(5), 513–527. <https://doi.org/10.1111/BCPT.13169>
- Yu, M., Yu, B., & Chen, D. (2024). The effects of gut microbiota on appetite regulation and the underlying mechanisms. *Gut Microbes*, 16(1), 2414796. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2414796>
- Zhang, B., Xu, W., Yin, C., & Tang, Y. (2023). Characterization of low-level D-amino acid isomeric impurities of Semaglutide using liquid chromatography-high

resolution tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 224. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2022.115164>

Zhao, J. (2025). Peptide Synthesis Using Unprotected Amino Acids . *European Peptide Synthesis Conference* .

Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y., Tian, Y., Pang, Y., Zhang, C., & Gao, J. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1, 9(1), 1–29. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>