

TIRZEPATIDA: NOVO PARADIGMA DA POLIFARMACOLOGIA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO₂

Nicolly Karolyne Almeida da Costa Bezerril¹ Leônia Maria Batista² Islânia Giselia Albuquerque Araújo³

RESUMO: Nos últimos anos, os ligantes direcionados a múltiplos alvos (MTDLs) surgiram como um paradigma emergente da polifarmacologia para o tratamento de doenças de etiologia complexa e multifatorial, a exemplo do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM₂). Recentemente, a tirzepatida foi aprovada como o primeiro MTDL para o tratamento do DM₂, representando uma alternativa terapêutica promissora. Em vista disso, o presente trabalho objetivou revisar a literatura pertinente acerca do uso da tirzepatida no tratamento do DM₂, explorando os fundamentos fisiológicos e fisiopatológicos que respaldam os seus efeitos no organismo. Nessa proposta, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, que utilizou livros da área de fisiologia, histologia e bioquímica, documentos oficiais e bulas de medicamentos, além de trabalhos científicos selecionados a partir de consulta ao Google Acadêmico e PubMed. Os resultados encontrados evidenciaram que o peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), conhecidos como incretinas, figuram entre os principais hormônios envolvidos na regulação dos níveis plasmáticos de glicose. Na fisiopatologia do DM₂, a disfunção das células β pancreáticas ocorre de forma secundária a resistência à insulina, podendo ser influenciada pela resistência à ação estimulatória das incretinas. Por conseguinte, o pâncreas reduz a sua capacidade de produzir insulina suficiente para evitar uma hiperglicemia persistente, levando ao desenvolvimento do DM₂, com aparecimento de possíveis complicações crônicas macro e microvasculares em longo prazo. Nesse cenário, a tirzepatida surgiu como o primeiro agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1 para o tratamento do DM₂, contribuindo para reduzir a hiperglicemia, aumentar a sensibilidade à insulina e diminuir a disfunção das células β pancreáticas. Portanto, foi possível concluir que a tirzepatida, enquanto primeiro MTDL aprovado para o tratamento do DM₂, oferece uma abordagem inovadora ao imitar o equilíbrio fisiológico das incretinas no organismo, resultando em benefícios terapêuticos significativos para os pacientes.

373

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Incretinas. Polifarmacologia.

Área Temática: Farmacologia.

¹ Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba.

² Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba.

³ Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba.

ABSTRACT: In recent years, multi-target directed ligands (MTDLs) have emerged as an emerging paradigm of polypharmacology for the treatment of diseases with complex and multifactorial etiology, such as type 2 diabetes mellitus (T₂DM). Recently, tirzepatide was approved as the first MTDL for the treatment of T₂DM, representing a promising therapeutic alternative. In view of this, the present study aimed to review the relevant literature regarding the use of tirzepatide in the treatment of T₂DM, exploring the physiological and pathophysiological fundamentals that support its effects on the body. In this proposal, a narrative literature review was conducted, which used books in the areas of physiology, histology, and biochemistry, official documents, drug labels, as well as scientific papers selected from Google Scholar and PubMed. The findings revealed that glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and glucagon-like peptide 1 (GLP-1), known as incretins, are among the main hormones involved in the regulation of plasma glucose levels. In the pathophysiology of T₂DM, dysfunction of pancreatic β -cells occurs secondary to insulin resistance, which can be influenced by resistance to the stimulatory action of incretins. Consequently, the pancreas reduces its ability to produce sufficient insulin to prevent persistent hyperglycemia, leading to the development of T₂DM, with the potential for long-term macro and microvascular complications. In this scenario, tirzepatide has emerged as the first dual agonist of GIP and GLP-1 receptors for the treatment of T₂DM, contributing to reducing hyperglycemia, increasing insulin sensitivity, and decreasing dysfunction of pancreatic β -cells. Therefore, it was possible to conclude that tirzepatide, as the first approved MTDL for the treatment of T₂DM, offers an innovative approach by mimicking the physiological balance of incretins in the body, resulting in significant therapeutic benefits for patients.

Keywords: Diabetes mellitus. type 2. Incretins. Polypharmacology.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos no tratamento de doenças remonta desde a antiguidade, com a introdução do uso terapêutico das plantas medicinais pelos pioneiros da ciência. Desde então, a descoberta e a síntese de fármacos avançaram significativamente, a partir do desenho de substâncias químicas altamente seletivas para um único alvo biológico (Makhoba *et al.*, 2020; Dias *et al.*, 2015).

Não obstante, os medicamentos de único alvo vêm enfrentando inúmeros entraves que limitam o seu uso atualmente, incluindo efeitos colaterais indesejados, aumento da incidência de resistência medicamentosa e eficácia limitada contra doenças complexas e multifatoriais, cuja patogênese engloba um conjunto diversificado de eventos bioquímicos e receptores biológicos operando simultaneamente (Makhoba *et al.*, 2020).

Para sanar a referida problemática, as plataformas de design e descoberta de medicamentos têm procurado repensar abordagens alternativas para alcançar um

direcionamento mais eficiente na concepção e prospecção de candidatos a fármacos, o que fomentou a introdução da polifarmacologia como uma nova estratégia terapêutica (Dias *et al.*, 2015).

Em termos conceituais, a polifarmacologia consiste no uso ou projeto de agentes farmacêuticos capazes de atuar em múltiplos alvos ou vias de doenças, englobando três abordagens distintas: a primeira compreende a mistura de monoterapias que combinam diferentes mecanismos de ação; a segunda, um único medicamento que incorpora vários princípios ativos em sua formulação; e a terceira, os ligantes direcionados a múltiplos alvos (MTDLs, do inglês *multi-target directed ligands*), no qual um único fármaco pode modular alvos distintos simultaneamente (Ma; Huang; Zhang, 2020).

Nos últimos anos, os MTDLs surgiram como um paradigma emergente para o tratamento de doenças de etiologia complexa e multifatorial, a exemplo do diabetes *mellitus* (DM) (Viana *et al.*, 2018). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o DM consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, que decorre da deficiência na produção e/ou na ação de insulina, sendo classificado conforme a sua etiopatogenia em: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) e outros tipos de DM. Entre eles, o DM2 é a forma mais comum, representando cerca de 90% dos casos (SBD, 2023).

375

A etiologia do DM2 é considerada complexa e multifatorial, envolvendo a integração entre fatores genéticos e ambientais (Cuschieri, 2019). Por conseguinte, os medicamentos de único alvo muitas vezes falham no controle dos níveis glicêmicos e de outras comorbidades, aumentando o risco de complicações crônicas macro e microvasculares em longo prazo (Artasensi *et al.*, 2020).

Perante esse cenário desafiador, a tirzepatida surgiu como o primeiro MTDL para o tratamento do DM2, representando uma alternativa terapêutica promissora para os portadores da doença (Su *et al.*, 2023). Em vista disso, o presente trabalho objetivou revisar a literatura pertinente acerca do uso da tirzepatida no tratamento do DM2, explorando os fundamentos fisiológicos e fisiopatológicos que respaldam seus efeitos no organismo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cuja coleta de dados ocorreu nos meses de novembro a dezembro de 2023, nas bases de dados eletrônicas Google Acadêmico e PubMed, com a aplicação dos seguintes descritores e palavras-chave, em inglês e português: “diabetes

mellitus tipo 2”, “tirzepatida”, “insulina”, “peptídeo insulínico dependente de glicose”, “peptídeo semelhante ao glucagon 1”, “fisiologia” e “fisiopatologia”. Esses termos foram utilizados unicamente ou combinados entre si pelo emprego dos operadores booleanos AND e OR.

Para a seleção das publicações, foram considerados como critérios de inclusão: trabalhos científicos publicados nos últimos 8 anos (2015 - 2023), voltados ao objeto de estudo, disponíveis na íntegra e escritos em português ou inglês. Em contrapartida, foram excluídas publicações cujas informações tiveram pouca ou nenhuma relevância para responder o objetivo do estudo.

Além disso, foram consultadas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, documentos oficiais do Ministério da Saúde, bulas de medicamentos, além de livros da área de fisiologia, histologia e bioquímica, a saber: “Fisiologia Humana (7ª ed.)”, de Silverthorn (2017); “Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica (13ª ed.)”, de Hall (2017); “Histologia (1ª ed.)”, de Abrahamsohn (2016); e “Princípios de Bioquímica de Lehninger (7ª ed.)”, dos autores Nelson e Cox (2019). Com isso, foram selecionadas 19 publicações para compor a amostra final da presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Regulação dos níveis plasmáticos de glicose

O pâncreas é uma glândula mista, formada por dois tipos principais de tecidos: os ácinos pancreáticos, que compõem a porção exócrina do pâncreas e secretam o suco pancreático para o duodeno, e as ilhotas de Langerhans, que são agrupamentos de células endócrinas, cuja função é secretar hormônios diretamente no sangue (Silverthorn, 2017).

Entre elas, têm-se as células α , que secretam glucagon, as células β , que secretam insulina, as células delta, que secretam somatostatina, e as células PP, que secretam o polipeptídeo pancreático. No contexto do metabolismo dos carboidratos, sobressaem-se a insulina e o glucagon, uma vez que esses hormônios promovem a regulação dos níveis plasmáticos de glicose (Abrahamsohn, 2016).

No estado alimentado, durante a hiperglicemia, as células β são estimuladas a secretar insulina. Uma vez liberada, a insulina induz a captação de glicose pelas células insulino-dependentes, incluindo miócitos, adipócitos e hepatócitos, assim como o seu armazenamento no fígado na forma de glicogênio a partir da glicogênese, fazendo com que a glicose plasmática retorne para os seus níveis basais. Já no estado de jejum, durante a hipoglicemia, as células α

secretam o glucagon, o qual estimula a gliconeogênese e a glicogenólise no fígado, promovendo a liberação de glicose no plasma para restabelecer os seus níveis basais (Hædersdal *et al.*, 2018).

Além do aumento da concentração plasmática de glicose, existem outros fatores que estimulam a secreção de insulina pelo pâncreas, incluindo o aumento da concentração plasmática de aminoácidos, a estimulação parassimpática e os hormônios gastrointestinais. Dentre esses hormônios, o peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) parecem ser os mais potentes, sendo frequentemente denominados de incretinas, uma vez que potencializam o ritmo de liberação de insulina em resposta ao aumento da glicose plasmática (Hall, 2017).

Para isso, o GIP e o GLP-1 são liberados no trato gastrointestinal logo após a refeição, causando um aumento “antecipatório” da liberação de insulina antes mesmo que a primeira glicose seja absorvida, de modo a evitar um aumento súbito na glicemia após a absorção dos nutrientes (Silverthorn, 2017).

Em paralelo, o GIP e o GLP-1 exercem outros efeitos fisiológicos no organismo. No pâncreas, esses hormônios também promovem efeitos anti-apoptóticos e proliferativos nas células β pancreáticas. Já nas células α , o GIP estimula a liberação pós-prandial do glucagon, enquanto que o GLP-1 suprime (Sams; Coghlan; Sloop, 2020).

No sistema nervoso central (SNC), tanto o GIP quando o GLP-1 propiciam o aumento da saciedade, com conseqüente redução da ingestão calórica. Por outro lado, no tecido adiposo, o GIP aumenta o armazenamento de triacilgliceróis (TAG), e no estômago, o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico (Bailey, 2021).

Em relação à secreção de insulina, o mecanismo de ação desses hormônios é semelhante, já que ambos se ligam a receptores acoplados à proteína Gs presentes na membrana plasmática da célula β pancreática: o receptor de GIP (GIPR) e o receptor de GLP-1 (GLP-1R). Essa interação dispara uma mudança conformacional no receptor, que promove o deslocamento da proteína Gs para a sua 2ª ou 3ª alça intracelular. Nesse momento, a subunidade α da proteína Gs perde afinidade com o difosfato de guanosina (GDP) e ganha afinidade com o trifosfato de guanosina (GTP), resultando em um impedimento estérico que leva à dissociação da subunidade α do dímero $\beta\gamma$. Em seguida, a subunidade α GTP ligada interage com uma proteína transmembrana denominada ciclase de adenilil (AC), promovendo a sua ativação. Prontamente, a AC promove a hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) em monofosfato de adenosina (AMP), que sofre uma reação de ciclização para produzir o AMP cíclico (cAMP) (Hall, 2017).

O aumento de cAMP ativa a proteína cinase A (PKA) e a proteína de troca ativada pelo fator de troca de nucleotídeos cAMP₂ (EPAC₂). Por sua vez, a PKA fosforila o canal de potássio sensível ao ATP e o canal retificador retardado de potássio, provocando o seu fechamento, o que impede o efluxo de íons potássio (K⁺), com consequente despolarização da membrana plasmática. Como resultado, ocorre a abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Cav), permitindo o influxo de íons cálcio (Ca²⁺), que mobilizam as reservas intracelulares de Ca²⁺ a partir de mecanismos dependentes de PKA e EPAC₂. Por conseguinte, o aumento da concentração de Ca²⁺ no meio intracelular induz a expressão do gene da pró-insulina, aumentando o conteúdo de insulina das células β pancreáticas, e a exocitose das vesículas de insulina (Ali; Virendra; Chawla, 2022).

Quando liberada, a insulina regula a glicemia por meio da captação e subsequente utilização e armazenamento da glicose, uma vez que ela ativa enzimas envolvidas na glicólise e na glicogênese e inibe enzimas envolvidas na gliconeogênese e na glicogenólise, garantindo a geração de energia e a economia de proteínas e lipídeos. No mais, a insulina interfere no metabolismo lipídico, promovendo a síntese de lipídios a partir da conversão do excesso de carboidratos e proteínas da dieta em TAG no tecido adiposo, além de atuar no metabolismo protéico e de regular o crescimento e a expressão gênica (Hall, 2017; Silverthorn, 2017).

Fisiopatologia diabetes *mellitus* tipo 2

O fator determinante na patogênese do DM₂ é o desenvolvimento de resistência à insulina, que é um estado no qual é necessário mais insulina para realizar os mesmos efeitos fisiológicos produzidos em condições normais por uma quantidade mais baixa desse hormônio. Cada um dos fatores genéticos e ambientais envolvidos na etiologia do DM₂ pode promover a resistência à insulina por meio de mecanismos amplamente indefinidos. Notavelmente, a obesidade é um dos principais fatores de risco implicados nesse processo, cujo mecanismo de resistência insulínica pode ser explicado pela hipótese da “toxicidade lipídica” (Nelson; Cox, 2019).

De acordo com a referida hipótese, no estado de obesidade, ocorre a elevação do acúmulo de TAG no tecido adiposo, o que provoca um aumento no tamanho dos adipócitos e a consequente expansão desse tecido, tornando-o incapaz de estocar mais gordura. Subsequentemente, os adipócitos aumentados secretam a proteína de quimiotaxia de macrófagos (MPC-1), estimulando a infiltração de macrófagos no tecido, que produzem o fator de necrose tumoral α e outras citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-6, IL-18 e IL-

1β. Por sua vez, essas citocinas desencadeiam a degradação de lipídeos, acarretando na liberação de ácidos graxos livres (AGLs) no sangue. O excesso de AGLs circulantes penetra nos miócitos e hepatócitos, onde é convertido em TAG, que se acumula sob a forma de gotículas lipídicas. Com efeito, a deposição ectópica de TAG e o aumento de AGLs levam à resistência insulínica por meio de múltiplos mecanismos (Souza, 2018).

Como resultado da resistência à insulina nos tecidos periféricos, ocorre o comprometimento da utilização e armazenamento da glicose, bem como o aumento da secreção de glucagon, uma vez que a glicose não consegue ser internalizada nas células α pancreáticas para suprimir a liberação desse hormônio. Por conseguinte, observa-se o aumento da produção hepática de glicose pela gliconeogênese, com consequente elevação da glicemia (Hall, 2017; Silverthorn, 2017).

Entretanto, a resistência à insulina por si só não é suficiente para provocar uma hiperglicemia persistente em indivíduos que não possuem predisposição genética para o DM2, uma vez que as células β pancreáticas apresentam grande plasticidade e se adaptam a redução da sensibilidade à insulina, promovendo uma hiperinsulinemia compensatória (Castanhola; Piccinin, 2020).

Já em indivíduos com predisposição genética, a disfunção das células β ocorre de forma secundária a resistência insulínica, como resultado da morte celular programada das células β, que se tornam “exauridas” por produzir grandes quantidades desse hormônio, além do efeito da toxicidade lipídica sobre as células β remanescentes e da resistência dessas células à ação estimulatória das incretinas (GIP e GLP-1). Dessa forma, o pâncreas se torna incapaz de produzir insulina suficiente para evitar uma hiperglicemia persistente, levando ao estabelecimento do DM2, que eventualmente pode progredir para a falência das células β pancreáticas, com o desenvolvimento de complicações crônicas macro e microvasculares em longo prazo (Hall, 2017; Nunes, 2018; Javeed; Matveyenko, 2018; Sams; Coghlan; Sloop, 2020).

Uso da tirzepatida no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

O tratamento do DM2 tem o objetivo de corrigir a hiperglicemia, a fim de reduzir a progressão da doença e evitar o desenvolvimento de complicações crônicas macro e microvasculares. Para isso, a Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que a meta terapêutica seja inferior a 100 mg/dL para a glicemia de jejum e inferior a 7% para a hemoglobina glicada (HbA1c). Nessa proposta, devem ser adotadas medidas não

farmacológicas e farmacológicas (SBD, 2023).

Entre as medidas não farmacológicas, incluem-se perda de peso, excepcionalmente em casos de sobrepeso ou obesidade, alimentação saudável, a fim de evitar o consumo de alimentos com alto índice glicêmico, e atividade física, o que reduz o risco de complicações microvasculares. Além disso, é recomendada a cessação tabágica, com o intuito de diminuir o risco de doença cardiovascular, além da redução do estresse, uma vez que a liberação do cortisol é capaz de promover o aumento da glicemia (Brasil, 2020).

Por sua vez, as medidas farmacológicas contemplam o uso de agentes antidiabéticos orais/injetáveis e insulina, sendo a escolha terapêutica baseada na função pancreática do paciente. No início do tratamento, quando predomina a resistência à insulina, recomenda-se o uso de agentes antidiabéticos em monoterapia ou em combinação. Na medida em que a doença evolui, com predomínio da disfunção das células β , a insulinoterapia pode ser necessária, desde que hajam falhas no controle glicêmico durante o uso dos medicamentos convencionais, com glicemia de jejum ≥ 300 mg/dL ou HbA_{1c} $> 10\%$ (SBD, 2019; Brasil, 2020).

Nos dias atuais, existe uma grande variedade de antidiabéticos orais e injetáveis disponíveis para o tratamento do DM₂, com diferentes mecanismos de ação. De acordo com o seu mecanismo, esses agentes podem ser divididos em 6 grupos: 1) medicamentos que aumentam a secreção de insulina ou hipoglicemiantes (sulfonilureias e glinidas); 2) medicamentos que reduzem a absorção hepática de glicídios (inibidores da alfa-glicosidase); 3) medicamentos que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); 4) medicamentos que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); 5) medicamentos que promovem glicosúria (inibidores do cotransportador de sódio/glicose tipo 2); e 6) medicamentos que exercem efeito incretínico (miméticos e análogos do GLP-1 e inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4) (SBD, 2019).

Recentemente, a *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovaram um novo medicamento que exerce efeito incretínico, denominado tizerpatida, que é o primeiro agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, bem como o primeiro MTDL para o tratamento do DM₂ (Brasil, 2023).

A tizerpatida pertence à classe dos análogos do GLP-1, sendo indicada como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico de adultos com DM₂. Por outro lado, é contraindicada em casos de histórico pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireóide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (Mounjaro, 2023a).

Atualmente, a tizerpatida é comercializada sob a forma de solução injetável, que deve

ser administrada via subcutânea no abdômen, coxa ou braço. Após a administração, a tirzepatida alcança sua concentração máxima (C_{max}) entre 8 e 72 horas e apresenta uma biodisponibilidade de 80%. Além disso, a sua distribuição ocorre predominantemente ligada à albumina plasmática, a sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 dias, o que permite que ela seja administrada apenas uma vez por semana, e os seus metabólitos são excretados na urina e nas fezes (Mounjaro, 2023b).

Ao alcançar as células β , a tirzepatida interage tanto com o GIPR, quanto com o GLP-1R, uma vez que ela apresenta sequências de aminoácidos homólogas aos dois hormônios (Ruocco *et al.*, 2023). Por conseguinte, a ativação desses receptores dispara a cascata de sinalização mencionada anteriormente, acarretando no aumento das concentrações intracelulares de Ca^{2+} , que induz a expressão do gene da pró-insulina e a exocitose das vesículas de insulina (Ali; Virendra; Chawla, 2022).

Além de estimular a secreção de insulina, o agonismo duplo aos receptores de GIP e GLP-1 vai diminuir a apoptose das células β pancreáticas e aumentar a sua proliferação, assim como vai estimular a saciedade no SNC e diminuir a ingestão calórica (Bailey, 2021).

Entretanto, o agonismo ao GLP-1R é capaz de induzir a ocorrência de náuseas, o que limita o alcance do potencial terapêutico máximo de análogos do GLP-1. Não obstante, esse efeito pode ser neutralizado pelo agonismo ao GIPR, o qual é capaz de reduzir as náuseas provocadas por medicamentos (Sams; Coghlan; Sloop, 2020).

De forma semelhante, o agonismo ao GIPR estimula a secreção de glucagon, enquanto que o agonismo ao GLP-1R neutraliza esse efeito. Já no tecido adiposo, o agonismo ao GIPR aumenta a deposição de TAG, o que diminui os AGLs circulantes, reduzindo a deposição ectópica de lipídios no músculo e no fígado. Todavia, embora o aumento do acúmulo de gordura nos adipócitos possa provocar ganho de peso corporal, a redução da ingestão calórica associada ao agonismo duplo ao GIPR e GLP-1R pode neutralizar esse efeito (Bailey, 2021).

Em suma, os efeitos combinados da tirzepatida imitam o equilíbrio fisiológico das incretinas no organismo, provocando diminuição da hiperglicemia, aumento da sensibilidade à insulina em todo corpo, redução da disfunção das células β e perda de peso (Sams; Coghlan; Sloop, 2020). Entretanto, a tirzepatida pode provocar algumas reações adversas, incluindo náuseas, diarreia, vômito, dispepsia e hipoglicemia, especialmente quando associada a outros agentes antidiabéticos ou insulina (Mounjaro, 2023a).

Digno de nota, a eficácia e segurança da tirzepatida foram avaliadas em 5 estudos de fase 3, globais, randomizados e controlados, denominados SURPASS. Nesses estudos, o

tratamento com a tirzepatida demonstrou reduções estatisticamente significativas de HbA_{1c} e do peso corporal em relação ao período basal em comparação com placebo e com tratamento controle com semaglutida (Mounjaro, 2023b).

CONCLUSÃO

Em conclusão, os avanços no entendimento da regulação dos níveis plasmáticos de glicose e da fisiopatologia do DM₂ levaram ao desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, como a tirzepatida, que é o primeiro agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1 e o primeiro MTDL aprovado para o tratamento da doença. Dessa forma, seus efeitos combinados imitam o equilíbrio fisiológico das incretinas no organismo, maximizando efeitos terapêuticos, como o aumento da secreção de insulina e a redução da apoptose das células β , e neutralizando efeitos adversos, como náuseas e ganho de peso. Como consequência, a tirzepatida induz a perda de peso, aumenta a sensibilidade à insulina e reduz a disfunção das células β pancreáticas, reduzindo a progressão da doença e o risco de complicações crônicas macro e microvasculares em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAMSOHN, Paulo. **Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- ALI, R.; VIRENDRA, S. A.; CHAWLA, P. A. Bumps and humps in the success of Tirzepatide as the first GLP₁ and GIP receptor agonist. **Health Sciences Review**, v. 4, p. 100032, 2022.
- ARTASENSI, A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus: a review of multi-target drugs. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1987, 2020.
- BAILEY, C. J. Tirzepatide: a new low for bodyweight and blood glucose. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 9, n. 10, p. 646-648, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Mounjaro® (tirzepatida): novo registro**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/mounjaro-r-tirzepatida-novo-registro>. Acesso em: 14 fev. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. **Portaria SCTIE/MS nº 54, de 11 de novembro de 2020**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Mellito Tipo 2. 2020.
- CASTANHOLA, M. E.; PICCININ, A.. Fisiopatologia da diabetes e mecanismo de ação da insulina revisão de literatura. In: 9º Jornada Científica e Tecnológica da Fatec de Botucatu. 2020. Botucatu. **Anais** [...]. 2020. Disponível em:

<http://www.jornacitec.fatecbt.edu.br/index.php/IXJTC/IXJTC/paper/view/2154>. Acesso em: 15 fev. 2024.

CUSCHIERI, S. The genetic side of type 2 diabetes—a review. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 4, p. 2503-2506, 2019.

DIAS, K. S. T. *et al.* Aplicações recentes da abordagem de fármacos multialvo para o tratamento da doença de Alzheimer. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 2, p. 609-648, 2015.

HÆDERSDAL, S. *et al.* The role of glucagon in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, v. 93, n. 2, p. 217-239, 2018.

HALL, John Edward. **Guyton Hall Tratamento de Fisiologia Médica**. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

JAVEED, N.; MATVEYENKO, A. V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. **Physiology**, v. 33, n. 2, p. 138-150, 2018.

MA, H.; HUANG, B.; ZHANG, Y. Recent advances in multitarget-directed ligands targeting G-protein-coupled receptors. **Drug discovery today**, v. 25, n. 9, p. 1682-1692, 2020.

MAKHIBA, X. H. *et al.* Potential impact of the multi-target drug approach in the treatment of some complex diseases. **Drug design, development and therapy**, v. 14, p. 3235-3249, 2020.

Mounjaro: solução injetável. [Bula]. Farmacêutico responsável Felipe B. Z. da Silva. São Paulo: Eli Lilly, 2023a. Disponível em: 383
https://assets.ctfassets.net/fhvti7ztpwfk/3LkMozs5OBOP1ZPDBuJkel/2c6d83181357328a94e295b08eef30b/PS1506_PS1495_PS1484_PS1471_PS1460_PS1457_LIT_PAT_15Sep23_PTC_clean.pdf. Acesso em: 15 fev. 2024.

Mounjaro: solução injetável. [Bula]. Farmacêutico responsável Felipe B. Z. da Silva. São Paulo: Eli Lilly, 2023b. Disponível em:
https://assets.ctfassets.net/fhvti7ztpwfk/2nz2d9ZCVoboA3G1bnzXkQ/397f1f38b299f23719442e6333ac6e6a/PS1506_PS1495_PS1484_PS1471_PS1460_PS1457_LIT_HCP_15Sep23_PTC_clean.pdf. Acesso em: 15 fev. 2024.

NELSON, David L. COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2019

NUNES, J. S. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. **Portugal P, editor**, v. 100, p. 8-12, 2018.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023**. 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>. Acesso em: 15 fev. 2024.

SOUZA, C. T. de. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na

resistência à insulina associada à obesidade. **HU rev.**, v. 44, n. 2, p. 211-220, 2019.

RUOCCO, C. *et al.* Amino acids contribute to adaptive thermogenesis. New insights into the mechanisms of action of recent drugs for metabolic disorders are emerging. **Pharmacological Research**, v. 195, p. 106892, 2023.

SAMMS, R. J.; COGHLAN, M. P.; SLOOP, K. W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1?. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 410-421, 2020.

SU, J. *et al.* Advances in research on type 2 diabetes mellitus targets and therapeutic agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13381, 2023.

VIANA, J. de O. *et al.* Drug discovery and computational strategies in the multitarget drugs era. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, p. e01010, 2018.