

TIRZEPATIDA - uma nova farmacoterapia para diabetes melittus tipo 2

TIRZEPATIDE - a new pharmacotherapy for type 2 diabetes melittus

FONTES, Lívia Beatriz Almeida^a; SOUZA, Gláucia Lemos de^b



lbafontes@yahoo.com.br

^a Docente do UNIFAGOC - Ubá/MG

^b Discente do UNIFAGOC - Ubá/MG

RESUMO

Introdução: O diabetes tipo 2 (DM2) pode ser conceituado como sendo um distúrbio de caráter metabólico que resulta em hiperglicemia persistente, decorrente de uma deficiência na produção de insulina ou na sua ação. O tratamento atual visa diminuir a resistência à insulina e melhorar a função das células β -pancreáticas com dieta, exercícios, hipoglicemiantes orais, anti-hiperglicêmicos e/ou medicamentos para obesidade. A diretriz de 2022 da American Diabetes Association orienta que o tratamento de primeira linha para DM2 é a prescrição de metformina, bem como de mudança no estilo de vida, a depender da presença de patologias, tais como: insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana ou doença renal. No entanto, como alguns pacientes não respondem ao tratamento disponível, fomentou-se o desenvolvimento e a aprovação do tirzepatida, um polipeptídeo insulíntrópico dependente de glicose (GIP) e agonista do receptor GLP-1, como um novo medicamento para DM2.

Objetivo: Este estudo objetivou fazer uma revisão bibliográfica a respeito dos aspectos farmacológicos e dos efeitos adversos do tirzepatida, um novo medicamento para diabetes mellitus 2. **Metodologia:** Estudo qualitativo, em que foi realizada uma revisão de literatura em bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) tendo como descriptores: Tratamento do diabetes mellitus tipo 2, novos fármacos para o diabetes tipo 2, análogos incretinas e nova terapia para o diabetes tipo 2. Os periódicos foram selecionados de acordo com a qualidade, sendo incluídos artigos que compreenderam data de publicação entre 2019 e 2023. As bases de dados PubMed, Periódicos Capes e Science Direct foram consultadas no período de 10 de janeiro a 14 de maio de 2023, contemplando os estudos publicados entre os anos de 2021 e 2023 a respeito do tema em questão. **Resultados:** Os dados disponíveis na literatura demonstram que a utilização da tirzepatida, em conjunto com alterações na dieta e prática de exercícios físicos, apresentou resultados positivos na redução do peso corporal, além dos benefícios relacionados ao controle dos níveis glicêmicos e ao risco cardiométrabólico. **Conclusão:** Tirzepatida é o único fármaco atualmente disponível que combina a ação nas incretinas GLP-1 e GIP em uma única injeção, e sua eficácia na redução dos níveis de açúcar no sangue e na perda de peso é superior a outros tratamentos atualmente usados. No entanto, mais estudos são necessários para validar a eficácia e segurança deste novo medicamento.

Palavras-chave: Tirzepatida. Antidiabéticos. Novo tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes (T2DM) is as a metabolic disorder that results in persistent hyperglycemia due to a deficiency in insulin production or action. Current treatment aims to reduce insulin resistance and improve pancreatic β -cell function with diet, exercise, oral hypoglycemic agents, antihyperglycemic agents and/or obesity medications. The American Diabetes Association's 2022 guideline states that the first-line treatment for T2DM is the prescription of metformin, as well as lifestyle changes, depending on the presence of pathologies such as heart failure, coronary artery disease or kidney disease. However, as there are patients who do not respond to the available treatment, the development and approval of tirzepatide, a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and GLP-1 receptor agonist, as a new drug for DM2 has been encouraged. **Objective:** The aim of this study was to conduct a literature review on the pharmacological aspects and adverse effects of tirzepatida, a new drug for type 2 diabetes mellitus. **Methodology:** This was a qualitative study in which a literature review was conducted in the electronic databases Scientific Electronic Library Online (Scielo) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) using the following descriptors: Treatment of type 2 diabetes mellitus, new drugs for type 2 diabetes, incretin analogs and new therapy for type 2 diabetes. The journals were selected according to quality, and articles with a publication date between 2019 and 2023 were included. The PubMED, Periódicos Capes and Science Direct databases were consulted from January 10 to May 14, 2023, covering studies published between 2021 and 2023 on the subject in question. **Results:** The data available in the literature show that the use of tirzepatida, together with changes in diet and physical exercise, has shown positive results in reducing body weight, as well as benefits related to the control of glycemic levels and cardiometabolic risk. **Conclusion:** Tirzepatida is the only drug currently available that combines the action on GLP-1 and GIP incretins in a single injection, and its efficacy in reducing blood sugar levels and weight loss is superior to other treatments currently used. However, more studies are needed to validate the efficacy and safety of this new drug.

Keywords: Tirzepatide. Antidiabetic. New treatment.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) pode ser conceituado como sendo um distúrbio de caráter metabólico que resulta em hiperglicemia persistente, decorrente de uma deficiência na produção de insulina, ou na sua ação, ou por ambos os mecanismos. Estima-se que cerca de 425 milhões de pessoas no mundo apresentam DM, e sua presença é associada a aumento da morbimortalidade, complicação cardiovascular e redução da qualidade e expectativa de vida do indivíduo (Diretriz Brasileira de Diabetes, 2023).

Importantes ensaios clínicos randomizados (The UK Prospective Diabetes Study-UKPDS, Action in Diabetes and Vascular Disease - Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation - ADVANCE e Diabetes Control and Complications Trial-DCCT) avaliaram a relevância clínica do controle glicêmico intensivo tanto no Diabetes tipo 1 (DM1) como no Diabetes tipo 2 (DM2), e demonstraram que a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) para valores menores que 7% ocasiona menores dos desfechos microvasculares. Embora as evidências tenham sido menos animadoras para a diminuição dos danos macrovasculares, os dados obtidos na fase observacional do prolongamento do estudo UKPDS revelaram que a redução de 1% da HbA1c acarreta a diminuição de 14% em desfechos como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e de 12% nos acidentes vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVCs). O estudo também robusteceu a importância do controle glicêmico como preditor de IAM e de morte por todas as causas (Patel *et al.*, 2008).

Apesar de o tratamento do paciente incluir em primeiro lugar mudança no estilo de vida, felizmente, muito evoluímos no quesito farmacoterapia do diabetes. Se antigamente havia medicamentos apenas para a redução da glicose, atualmente já é possível encontrar fármacos que, além disso, diminuem também os riscos de complicações cardíacas e renais, e que resultam na perda de peso. Dessa forma, o foco da farmacoterapia está além do controle agudo da glicemia, pois consiste em aumentar a expectativa e qualidade de vida do paciente (Bertolucci *et al.*, 2020).

No Brasil, seguindo a diretriz brasileira para tratamento do DM2 (2023), o agente de primeira linha de escolha para o tratamento do DM2 é a metformina, dada sua eficácia e segurança, baixa incidência de hipoglicemias e baixo custo. Esse fármaco induz a glicólise nos tecidos de forma direta, bem como diminuição da gliconeogênese, redução da absorção de glicose pelo trato gastrointestinal e oxidação de LDL e VLDL. Logo, é efetiva na redução da hemoglobina glicada, na progressão dos riscos cardiovasculares, mas é proscrita em casos de insuficiência cardíaca grave e para pacientes com baixa taxa de filtração glomerular (Brunton *et al.*, 2012). A eficácia da metformina na redução de eventos relacionados ao diabetes foi demonstrada em um estudo clínico UKDPS 34.

Além dessa classe de fármaco, há as glitazonas, as quais também agem por um mecanismo de sensibilização da insulina como as biguanidas, a classe dos secretagogos, composta pelas sulfoniluréias, glinidas e análogos do GLP-1, inibidores da DPP4 e a dos que agem na menor absorção e, consequentemente, na menor concentração da glicose sérica que são os inibidores das α -glicosidase e os inibidores da SGLT-2. No entanto, todos esses medicamentos, em maior ou menor grau, possuem contraindicações para determinados pacientes que apresentam algumas comorbidades associadas efeitos colaterais, além de alguns fármacos induzirem ganho de peso, fato que pode prejudicar o controle glicêmico, conforme descrito no Quadro 1 (Brunton *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2016). Com isso, a necessidade do desenvolvimento de fármacos que promovesse o controle glicêmico aliado a perda de peso e com menor espectro de efeito adverso tornou-se imperante no estudo do combate a essa síndrome metabólica, e fomentou-se a criação e a aprovação do tirzepatida, polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e agonista do receptor GLP-1, um novo medicamento para DM2 (FDA, 2022; Rosenstock *et al.*, 2021).

Quadro 1 - Características importantes dos agentes antidiabéticos

Fármaco	Eficácia hipoglicemiante no DM2	Risco de hipoglicemia	Efeito sobre o peso	EEFEITOS COLATERAIS RELEVANTES
Metformina	ALTA	NÃO	NEUTRO	Diarreia, náuseas, deficiência de vitamina B12, acidose láctica em pacientes com insuficiência renal crônica.
Inibidores da SGLT2	MÉDIA	NÃO	PERDA	Infecção genitourinária, cetoacidose (rara), depleção de volume, gangrena de Fournier (rara)
Análogos da GLP-1	ALTA	NÃO	PERDA	Náuseas, vômitos, diarreia, relatos de tumores de células C de tireoide em ratos,

				relatos de pancreatite sem relação causal definida, reações no sítio de aplicação.
Inibidores da DPP4	MÉDIA	NÃO	NEUTRO	Relatos de pancreatite sem relação causal definida, dor articular, saxagliptina associada ao aumento de risco de IC
Pioglitazona	ALTA	NÃO	GANHO	Retenção hídrica, ganho de peso aumento do risco de insuficiência cardíaca, aumento do risco de fraturas, associação com Ca de bexiga (em ratos).
Sulfanilureias	ALTA	SIM	GANHO	Ganho de peso e hipoglicemias. Gliclazida MR tem menor risco de hipoglicemias
Insulina	ALTA	SIM	GANHO	Ganho de peso e hipoglicemias

Fonte: Adaptado da Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023.

MÉTODOS

Estudo qualitativo, em que foi realizada uma revisão de literatura em bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), tendo como descriptores: tratamento do diabetes mellitus tipo 2, novos fármacos para o diabetes tipo 2, análogos incretinas e nova terapia para o diabetes tipo 2. Os periódicos foram selecionados de acordo com a qualidade, sendo incluídos artigos que compreenderam data de publicação entre 2019 e 2023. As bases de dados PubMED, Periódicos Capes e Science Direct foram consultadas no período de 10 de janeiro a 14 de maio de 2023, contemplando os estudos publicados entre os anos de 2021 e 2023 a respeito do tema em questão.

Dos trabalhos encontrados, foram selecionados, para o presente trabalho, quinze artigos publicados nesses 2 anos, nos idiomas inglês e português, os quais foram lidos na íntegra para compor esta revisão.

Foram incluídos trabalhos: (i) cujos textos foram disponibilizados na íntegra para consulta e análise; (ii) que atenderam ao objetivo de explorar, com discussão sobre mecanismo de ação, efeitos colaterais, impacto sobre morbidade e mortalidade do tratamento farmacológico e interações sobre os fármacos utilizados na terapia anti-hipertensiva (iii) publicados no período compreendido entre 2021 e 2023.. Além dos artigos, foram utilizadas referências clássicas na temática. Os critérios de exclusão compreenderam: (i) trabalhos incompletos e (ii) duplidade de artigos.

Por se tratar de um estudo de revisão bibliográfica, não foi necessária a submissão da pesquisa ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos, conforme Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A prevalência de diabetes é um problema global crescente, especialmente em países desenvolvidos. Ademais, sabe-se que a obesidade é um importante fator de risco para muitas doenças crônicas, como DM2 e doenças cardiovasculares (Lavie *et al.*, 2018). Consequentemente, métodos avançados para o tratamento dessas patologias

são necessários. Tirzepatide é uma terapia combinada de dois medicamentos que atuam em diferentes vias metabólicas para reduzir o apetite e promover a perda de peso em pacientes obesos, além do controle dos níveis glicêmicos (FDA, 2022; Rosenstock *et al.*, 2021; Wilding *et al.*, 2021).

É um fármaco polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), ou seja, um inibidor gástrico, que atua na secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, bem como agonista do receptor de peptídeo 1 análogo ao glucagon (GLP-1), o qual é responsável por desencadear a cascata de ativação da produção de insulina pelas células do pâncreas nas situações em que o nível de glicose sérico está alto; uma vez secretado no intestino, o ritmo digestório fica lentificado e a sensação de saciedade é maior (Katzung *et al.*, 2006).

O estudo SURPASS-1 foi um ensaio clínico randomizado fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo investigando os efeitos da tirzepatida, um agonista duplo dos receptores GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon) e GIP (peptídeo insulinotrópico dependente de glucose), no controle glicêmico revelou que o fármaco ocasionou redução da hemoglobina glicosilada (HbA1c) em 40 semanas de seguimento. Os desfechos do estudo incluem perda média de peso, redução de 7,0 % de glicose plasmática, alteração média na glicemia de jejum e proporção de pacientes que atingiram a diminuição de 5,7 % de glicose. Os efeitos colaterais relevantes apresentados foram náuseas e vômitos, porém nenhuma hipoglicemia ou caso de pancreatite ocorreu (Rosenstock *et al.*, 2021).

Devido ao seu mecanismo farmacodinâmico, esse novo fármaco, pelo seu efeito incretinimimético, atua em efeitos como diminuição do apetite, redução da massa ponderal, diminuição dos índices glicêmicos com consequente proteção do sistema cardiovascular e redução da progressão da doença quando é aplicado de forma subcutânea uma vez na semana. Segundo o médico Dr. Ronan Araújo, membro da Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica, a Tirzepatida apresenta melhores resultados em longo prazo se comparado ao procedimento da cirurgia bariátrica, portanto os benefícios desse fármaco fazem-se de suma importância para a mudança da saúde pública no manejo dessa síndrome metabólica (Araújo, 2022).

Na continuação do estudo SURPASS, o SURPASS-2, os pacientes com DM2 usando Tirzepatida foram comparados com um grupo controle utilizando Semaglutida, análogo a GLP-1, ambos recebendo a dosagem uma vez por semana, novamente por um período de 40 semanas. Os resultados obtidos foram redução da HbA1c de 2.01% a 2.3%, de forma dose dependente, enquanto a Semaglutida, já disponível no mercado e utilizada no tratamento da DM2, apresentou redução de somente 1.86%, além de uma redução de peso significativa, como no primeiro (Frias *et al.*, 2021).

A principal indicação dos fármacos agonistas do receptor de GLP-1 é, em combinação com metformina (e/ou outro agente oral) em certos contextos clínicos, por exemplo, para pacientes com doença cardiovascular, sobretudo aterosclerótica, para a perda de peso ou para evitar a hipoglicemia. A tirzepatida é uma opção para melhorar a glicemia nos pacientes com doença cardiovascular arteriosclerótica, particularmente quando a perda de peso é uma consideração importante (Diabetes Care, 2022).

Além dos ensaios clínicos SURPASS-1 e SURPASS-2 mencionados, foram desenvolvidos: o SURPASS-3, o qual durou 52 semanas e comparou o medicamento em estudo com insulina degludeca; e o SURPASS-4, o qual avaliou os resultados em participantes com DM2 e sobre peso ou obesidade com presença de comorbidade ou com fatores de risco cardiovasculares (Ludvik *et al.*, 2021; Rosenstock *et al.* 2021).

Por fim, o SURPASS-5 avaliou a Tirzepatida como um medicamento que seria associado à metformina ou à insulina glargina, que também durou 40 semanas e obteve, novamente, maiores indicadores de redução de peso corporal e da HbA1c pelo polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e agonista do receptor GLP-1 em estudo. Em todos ensaios mencionados, percebeu-se que os efeitos colaterais desse novo medicamento foram gastrointestinais – vômito, náuseas, diarreia – como já ocorre com os medicamentos disponíveis e usados no tratamento da DM2; casos de hipoglicemia ocorreram, mas em baixa frequência (Del Prato *et al.*, 2021).

Os resultados cardiovasculares foram medidos apenas como parte de uma avaliação de segurança. Tirzepatide não aumenta o risco de eventos cardiovasculares maiores. Em uma meta-análise de sete estudos de fase II e III (7.215 participantes com risco cardiovascular baixo, médio ou alto), comparando tirzepatide com placebo ou um comparador ativo, não houve aumento no desfecho cardiovascular composto com tirzepatide. Ensaio projetado especificamente para avaliar o benefício cardiovascular estão em andamento (Del Prato *et al.*, 2021).

Um dos estudos mais recentes com esse novo fármaco foi o SURMOUNT-1, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, multicêntrico, que incluiu também participantes brasileiros. O objetivo principal do estudo foi avaliar o percentual de pacientes que conseguiram uma perda de pelo menos 5% do peso. O resultado evidenciou uma perda de peso muito significativa, não observada antes com nenhuma medicação em estudo controlado por placebo. É importante ressaltar que 40% dos participantes do estudo tinham pré DM, e a tirzepatida foi capaz de reverter essa situação clínica em cerca de 95% dos casos. Além disso, reduziu em média 0,5% a hemoglobina glicada (a média inicial era de 5,6%) e melhorou também o perfil lipídico, reduzindo triglicérides em cerca de 27%, aumentando HDL e reduzindo LDLc. Dentre os efeitos colaterais, destaque para náuseas em cerca de 33%, porém vale a pena apontar que apenas 4% descontinuaram a medicação por esse motivo. Outros efeitos comuns foram diarreia e constipação (Jastreboff *et al.*, 2022).

Por fim, a perda de peso induzida pela tirzepatida é um marco no tratamento da obesidade, aproximando-se de números vistos apenas com cirurgias bariátricas (Jastreboff *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A diabetes melittus, em especial, a tipo 2 (DM2), é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, cuja importância resulta em estudos que se destinam a controlar essa síndrome cada vez mais frequente no mundo desenvolvido e subdesenvolvido. Apesar de a Tirzepatida ser uma excelente alternativa para a redução de peso e da hemoglobina glicada, conforme foi exposto neste artigo, ainda se fazem necessários mais estudos em relação a sua farmacodinâmica e seus indicadores de segurança. Além disso, faz-se necessário o investimento, pelo Ministério da Saúde, em programas de rastreamento, uma vez que o diagnóstico precoce angaria benefícios

financeiros ao Estado, já que a prevenção da patologia dispende menos capital do que o gasto na fase de tratamento conforme exposto, e, para o indivíduo, estimula a mudança do estilo de vida, com melhoria da qualidade de alimentação a partir de uma orientação nutricional adequada e adoção de uma rotina de exercícios físicos, os quais convergem para a involução da doença e, consequentemente, a redução dos indicadores em relação à obesidade, doenças cardíacas, renais e índices de amputação advindos da glicemia mal controlada.

Portanto, a inserção da Tirzepatida no mercado e sua adoção no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pode resultar na mudança do cenário da síndrome metabólica, já que é um medicamento capaz de atingir resultados acima do que os disponíveis atualmente possibilitam.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S125–S143, 16 dez. 2021.

ARAÚJO, Ronan. **Tirzepatida**: novo medicamento pretende acabar com a obesidade. Entrevista concedida a redação do jornal Terra, 2022. Disponível em: https://www.terra.com.br/vida-e-estilo/saude/tirzepatida-novo-medicamento-pretende-acabar-com-a-obesidade_8465c56f8946801596ac6c1c477ff1c8fysv36im.html. Acesso em: 18 abr. 2023.

BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. **Molecular Metabolism**, v. 46, p. 101090, abr. 2021.

BAILEY, C. J.; GRANT, P. J. The UK prospective diabetes study. **The Lancet**, v. 352, n. 9144, p. 1932, dez. 1998.

BERTOLUCI, M. C. *et al.* Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, 24 maio 2020.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B C. (Orgs.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012, 1436p.

CAMPBELL, JONATHAN E.; DRUCKER, DANIEL J. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 6, p. 819–837, jun. 2013.

CHATTERJEE, R. *et al.* Screening Adults for Pre-Diabetes and Diabetes May Be Cost-Saving. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1484–1490, 29 jun. 2010.

DEL PRATO, S. *et al.* Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. **Lancet**, London-England, v. 398, n. 10313, p. 1811–1824, 13 nov. 2021.

DIABETES mellitus. [s.l.; s.n.]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/endocrino_resumo_diabetes_TSRS_20160324.pdf. Acesso em: 15 maio 2023.

DIRETRIZ da Sociedade Brasileira de Diabetes, ed. 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br>. Acesso em: 9 abr. 2023.

FRIAS, J. P. *et al.* Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, 25 jun. 2021.

- GOODMAN, Louis Sanford *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica.** Porto Alegre (Rs): Amgh, 2010.
- JASTREBOFF, A. M. *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, 4 jun. 2022.
- KATZUNG, B. G. *et al.* **Farmacologia:** básica e clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2006.
- LAVIE, C. J. *et al.* Obesity and cardiovascular diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 14, p. 1345–1354, abr. 2014.
- LUDVIK, B. *et al.* Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. **Lancet**, London, England, v. 398, n. 10300, p. 583–598, 14 ago. 2021.
- MEDICAL NEWS TODAY. Lori Uldriks PharmD, BCPS, BCGP, 13 maio 2022.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Overview | **Type 2 diabetes in adults:** management | Guidance | NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>. Acesso em: 01 maio 2023.
- NAUCK, M. A.; D'ALESSIO, D. A. **Tirzepatide:** a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, n. 1, p. 169, 1 set. 2022.
- PATEL, A. *et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. **Lancet**, London, England, v. 370, n. 9590, p. 829–40, 2007.
- RANG, H. P. *et al.* **Rang y Dale farmacología.** 8. ed. Barcelona: Elsevier, 2016.
- RODBARD, H. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. **Endocrine Practice**, v. 13, n. Supplement 1, p. 1–68, maio 2007.
- ROSENSTOCK, J. *et al.* Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 398, n. 10295, p. 143–155, jul. 2021.
- RYAN, D. H. Next generation antiobesity medications: setmelanotide, semaglutide, tirzepatide and bimagrumab: what do they mean for clinical practice? **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, v. 30, n. 3, p. 196–208, 30 set. 2021.
- 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, jun. 2020.
- SANTOS, Raimundo Rodrigues *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**, [s.l.] Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
- SILVA FILHO, R. L. da *et al.* Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022.
- STRATTON, I. M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 12 ago. 2000.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 14, p. 977-986, 30 set. 1993.

UMPIERREZ, G. *et al.* Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy Versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). **Diabetes Care**, v. 37, n. 8, p. 2168-2176, 19 maio 2014.

UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves Wegovy for chronic weight management**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-wegovy-chronic-weight-management>. Acesso em: 19 fev. 2023.

URVA, S. *et al.* The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1886-1891, 13 jul. 2020.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **Lancet**, 1998.

WILDING, J. P. H. *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, 10 fev. 2021.