



**Universidade Federal da Paraíba**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)**  
**Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista**



# Mounjaro<sup>®</sup> (tirzepatida): novo medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

**Nicolly Karolyne Almeida da Costa Bezerril**

**João Pessoa, PB**  
**2023**

# Mounjaro: Anvisa aprova medicamento para tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 com efeito superior ao Ozempic

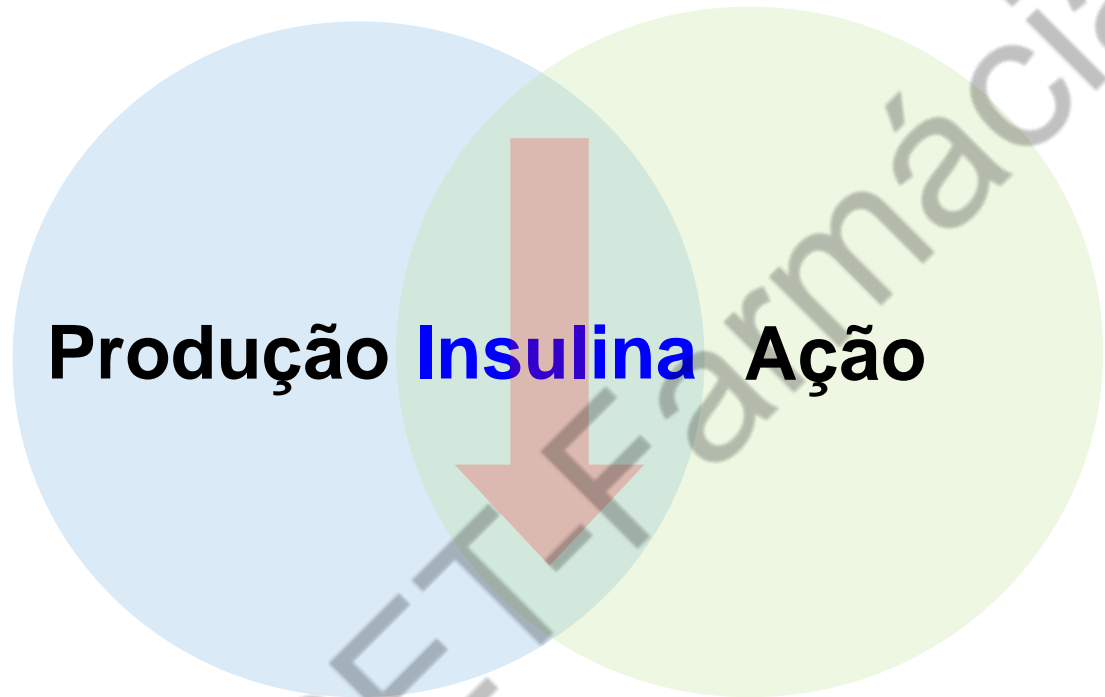
FONTE: CNNBRASIL.COM.BR

Agência disse que medicamento "parece fornecer controle glicêmico superior a algumas outras terapias disponíveis"



# Introdução

- **Diabetes *mellitus* (DM) → distúrbio metabólico → hiperglicemia persistente**



**Complicações**  
em longo prazo

↑ **Morbimortalidade**

↓ **Qualidade de vida**

# Introdução

- **Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) → classifica o DM conforme a sua etiopatogenia**

**DM tipo 1  
(DM1)**

**DM tipo 2  
(DM2)**

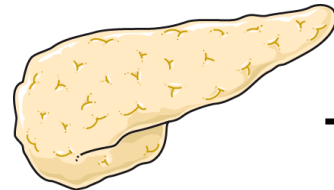
**> 99% dos  
casos**

**DM gestacional  
(DMG)**

**Outros tipos  
de DM**

# Introdução

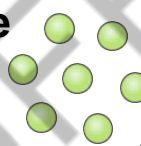
## DM1



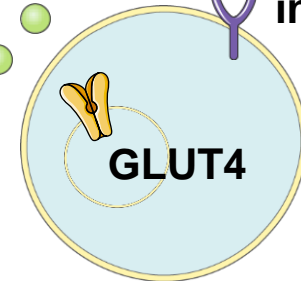
Insulina



Glicose



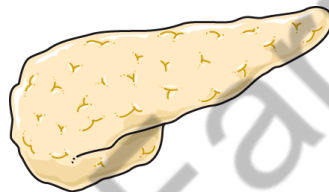
Receptor de insulina



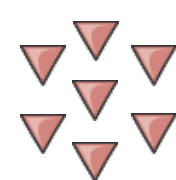
➤ 10% dos casos

➤ Deficiência **relativa ou absoluta** na **produção** de insulina

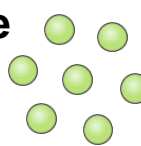
## DM2



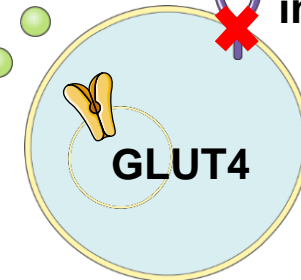
Insulina



Glicose



Receptor de insulina



➤ 90% dos casos

➤ Graus **variáveis** de resistência à **ação** insulínica

FONTE: SMART.SERVIER.COM

# Histórico

Primeira  
descrição da  
sintomatologia  
da doença

1500 a.C.

FONTE: FLATICON.COM



Charak e Susrut  
“doença da urina  
doce” → formas  
distintas

Von Mering e Cols  
diabetes  
experimental



FONTE: FLATICON.COM

400 a.C.

1989

FONTE: FLATICON.COM



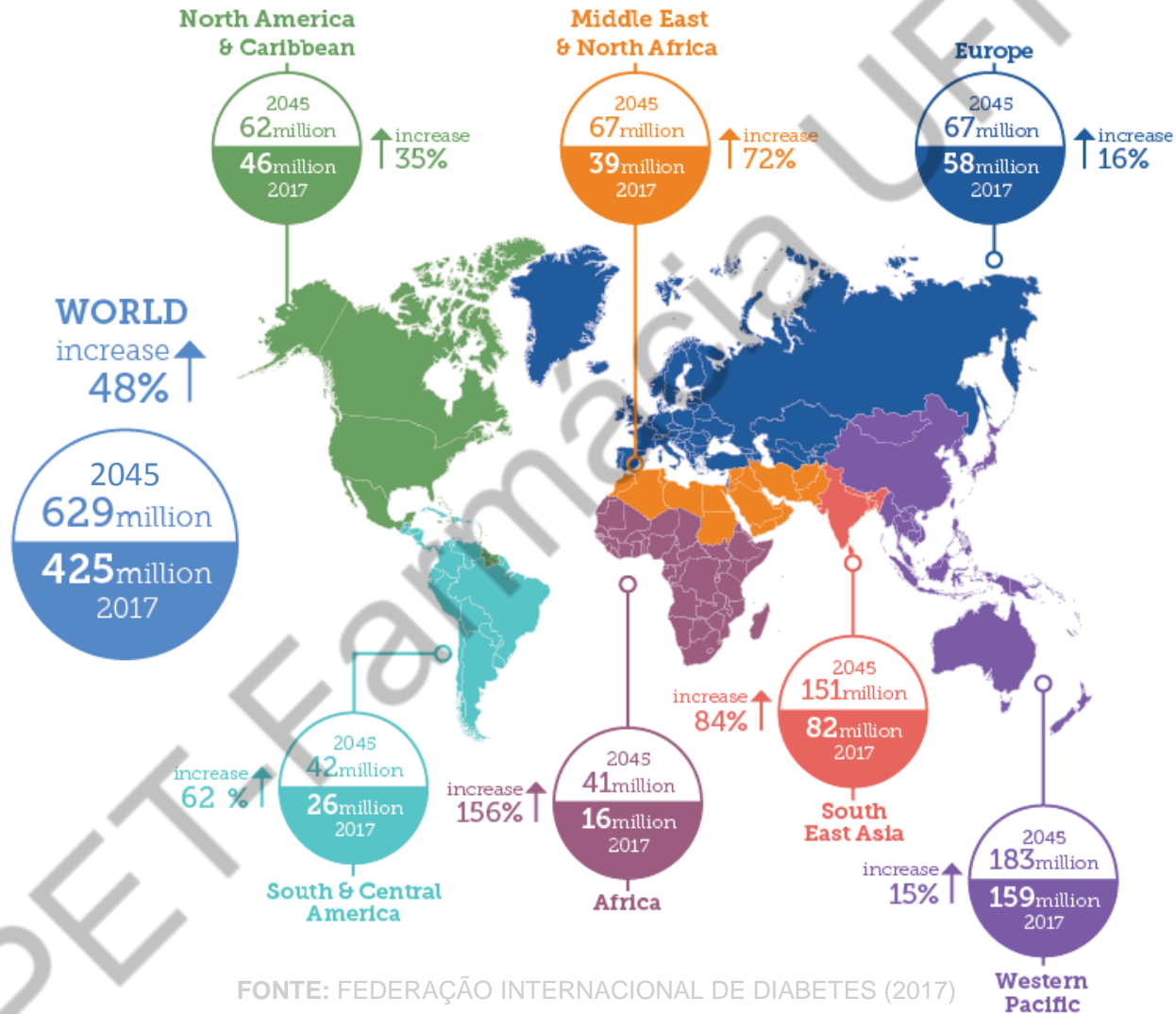
Banting e Best  
isolaram a  
insulina



FONTE: FLATICON.COM

1921

# Epidemiologia



# Epidemiologia



**3 em cada 4 adultos com DM vivem em países de baixa e média renda**





# Epidemiologia



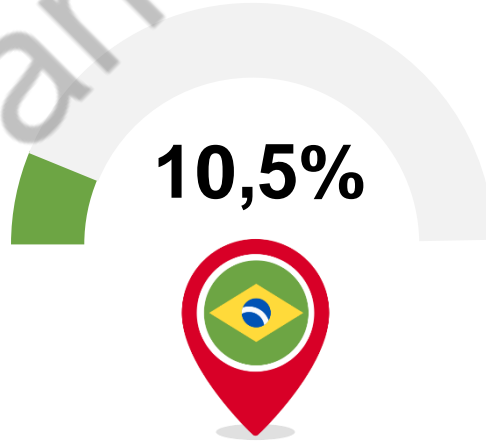
**537 milhões**  
de adultos  
com DM



**10,5%**

**6,7 milhões**  
de óbitos  
em 2021  
(1 a cada 5'')

**15,7 milhões**  
de adultos  
com DM



**10,5%**

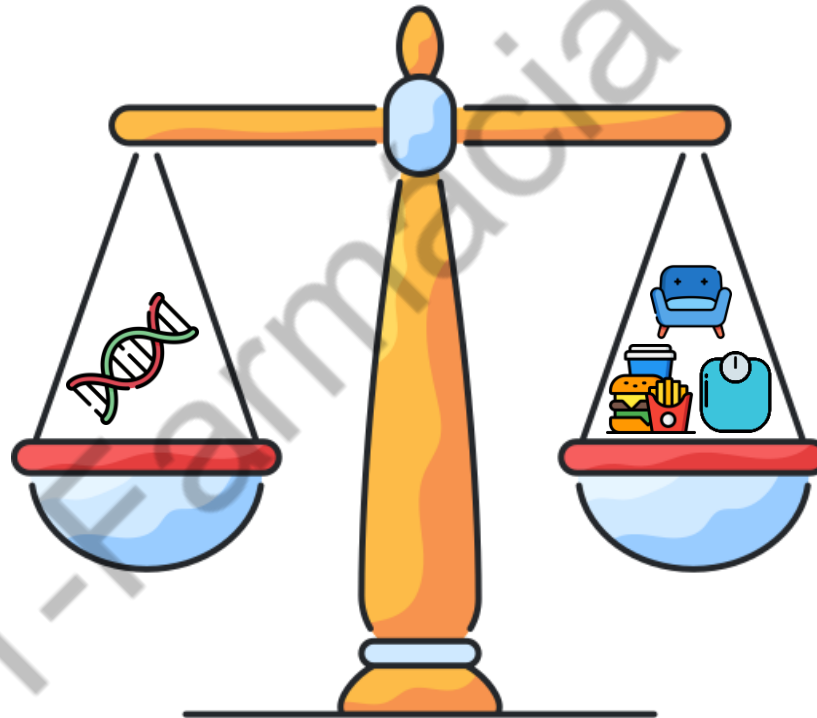
**6° lugar no**  
ranking  
mundial

# Etiologia

- **Complexa e multifatorial** → integração de **fatores genéticos e ambientais**

**Natureza poligênica**

**> de 83 variantes genéticas**



**Hábitos de vida**

**Doenças de base**

FONTE: FLATICON.COM

# Etiologia

História familiar em parentes de primeiro grau

Componentes da síndrome metabólica

Avançar da idade

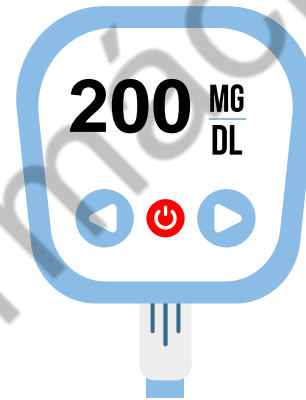
Pré-diabetes ou DMG

Raça/etnia de alto risco

Sedentarismo

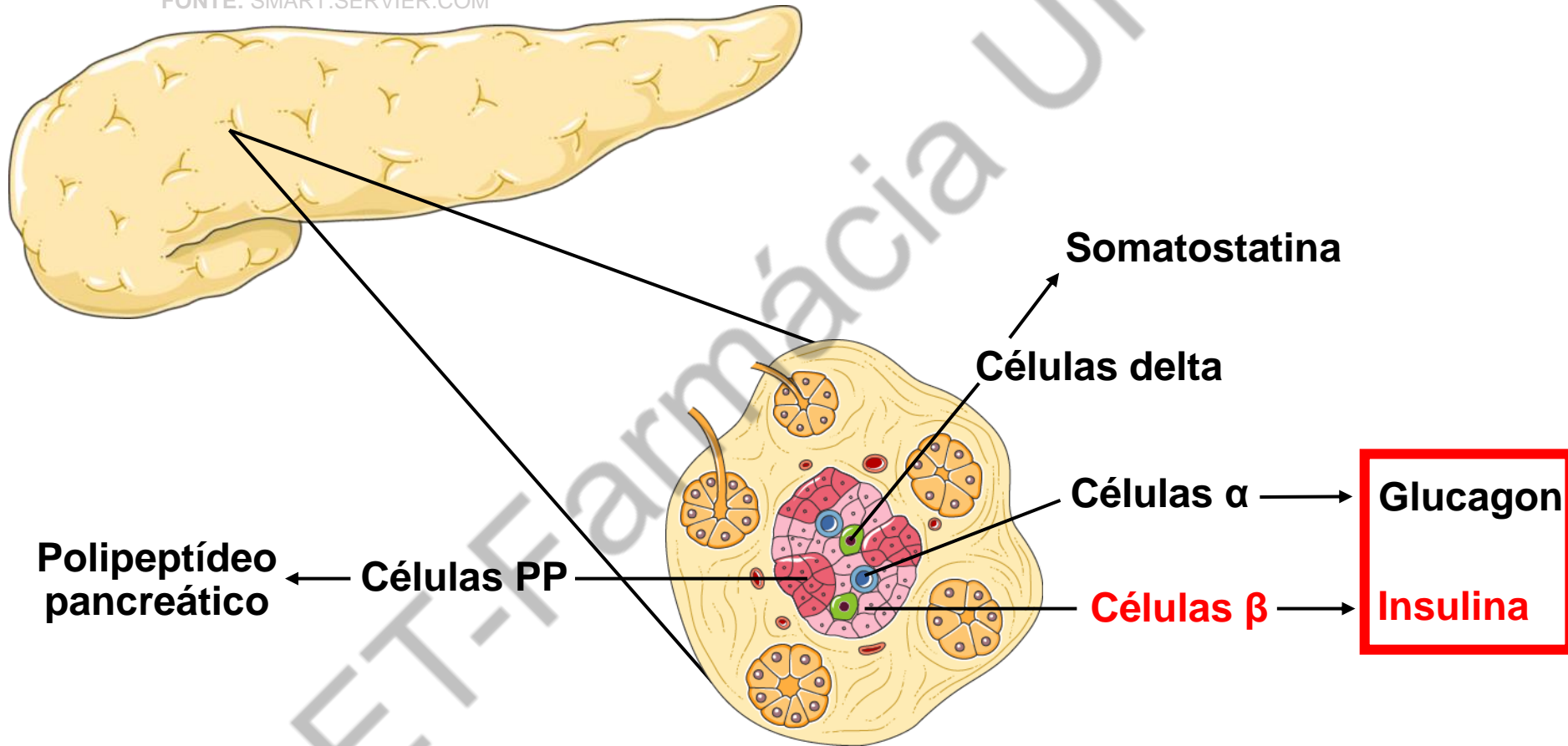
Fatores de risco

**Obesidade**

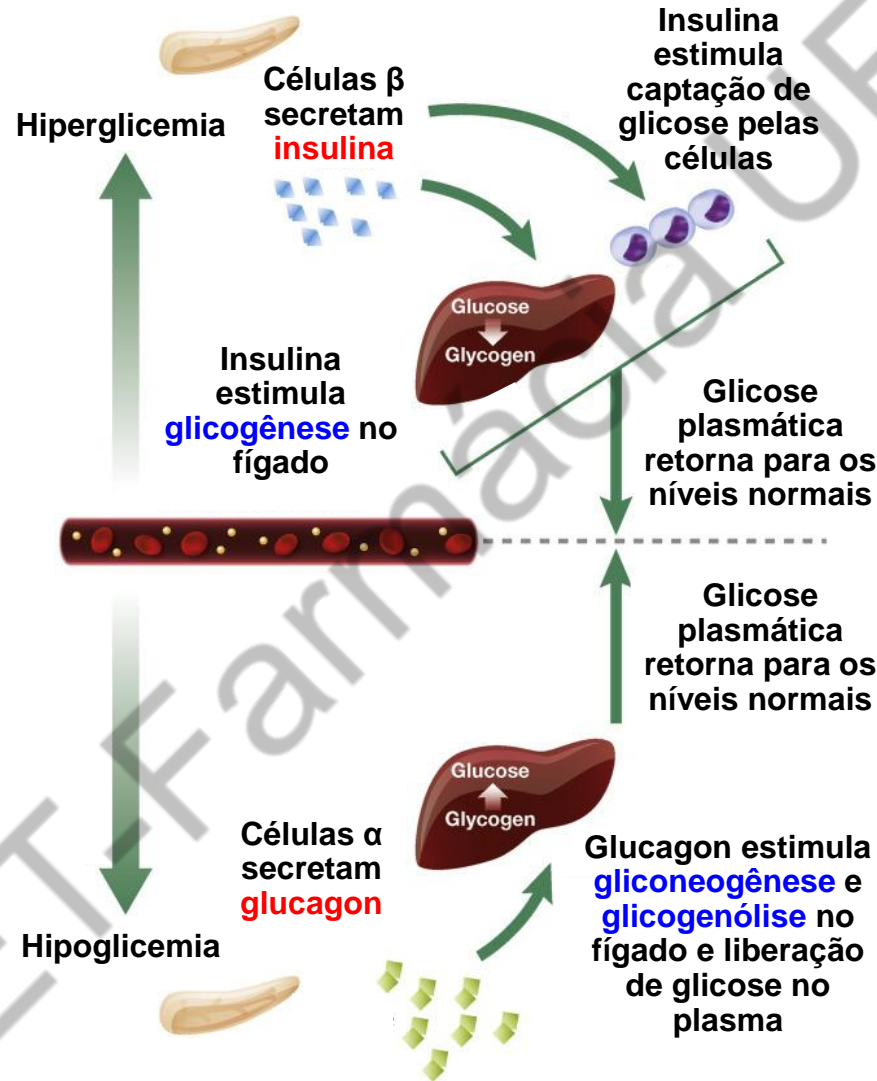


# Fisiologia

FONTE: SMART.SERVIER.COM

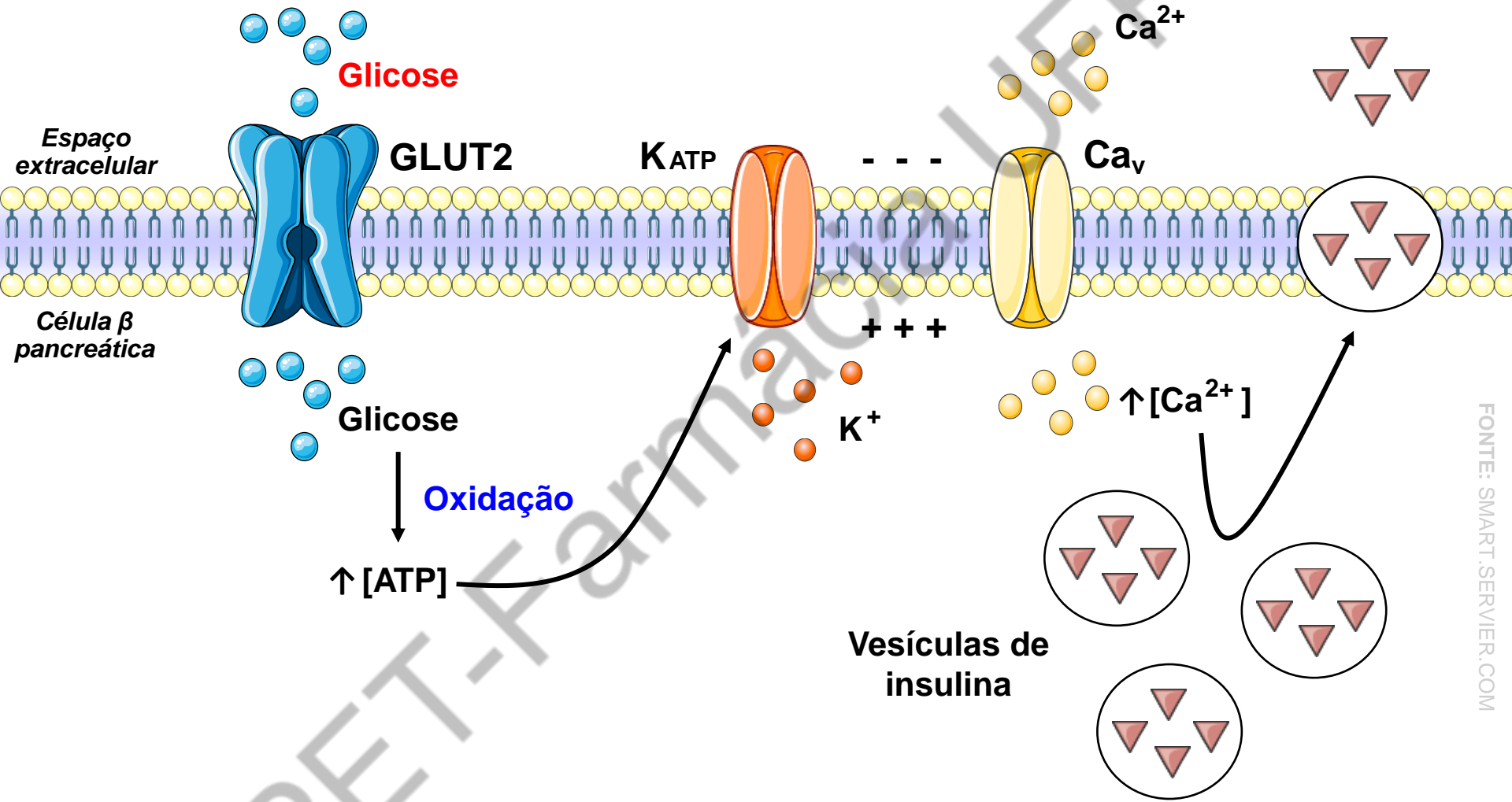


# Fisiologia



FONTE: HÆDERSDAL *et al.*, 2018

# Fisiologia



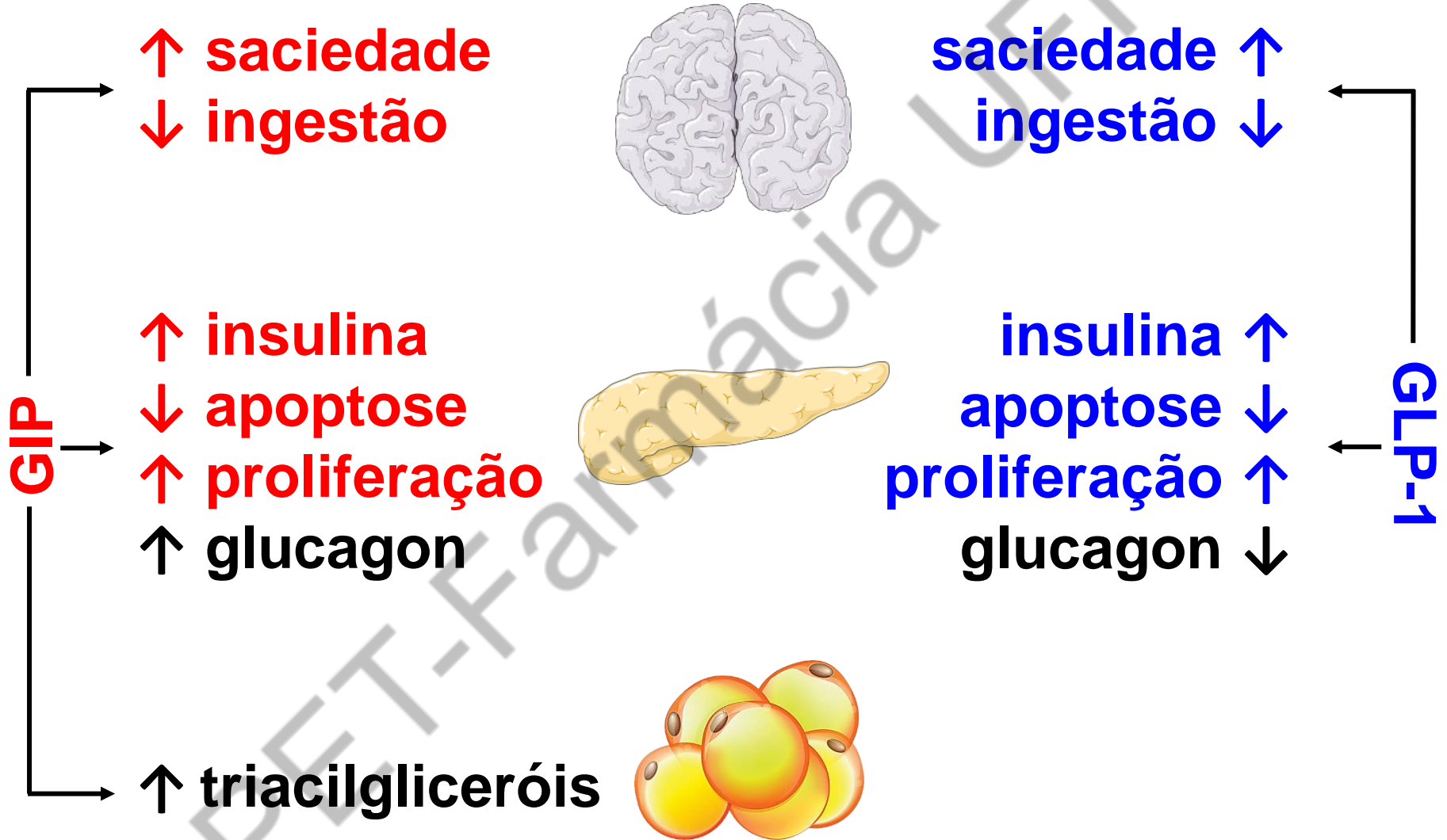
FONTE: SMART.SERVIER.COM

**Legenda:** GLUT2, transportadores de glicose do tipo 2; ATP, trifosfato de adenosina;  $K_{ATP}$ , canais de  $K^+$  sensíveis ao ATP;  $Ca_v$ , canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem.

# Fisiologia

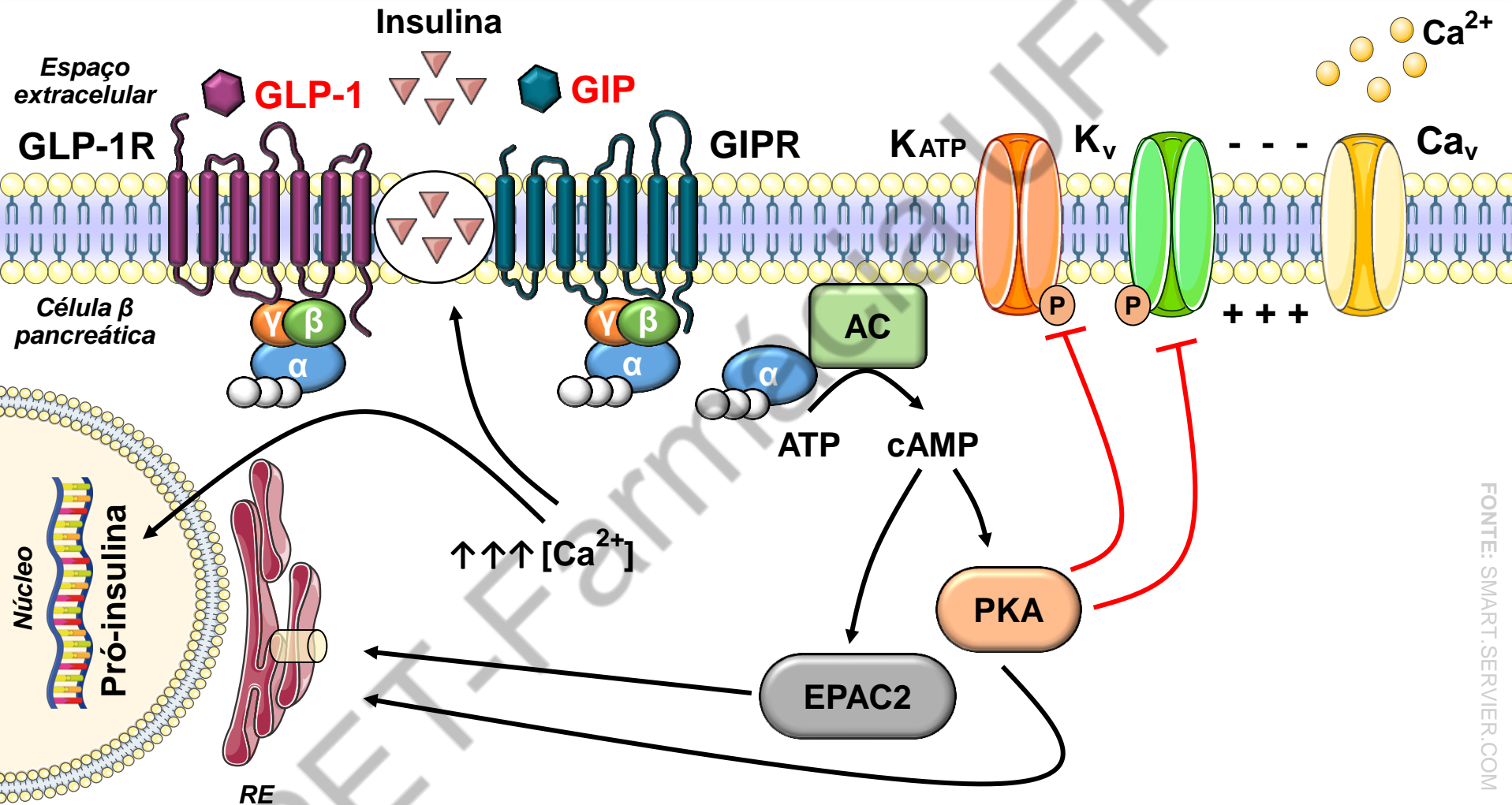
- **Existem outros fatores que estimulam a secreção de insulina:**
  - **↑ da [ ] plasmática de aminoácidos**
  - **Estimulação parassimpática**
  - **Hormônios gastrointestinais → peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP)**
- **Liberados no TGI logo após a refeição → aumento “antecipatório” da liberação de insulina**

# Fisiologia





# Fisiologia



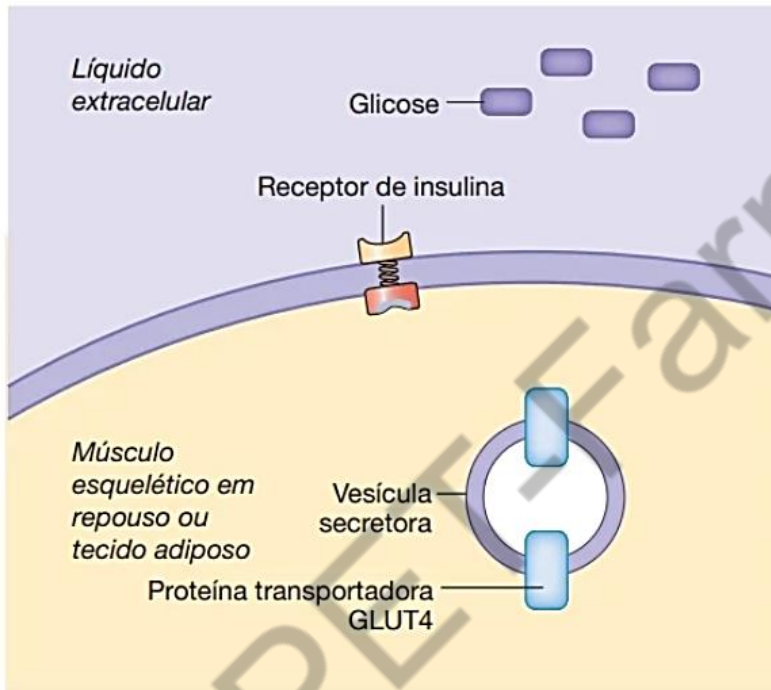
FONTE: SMART.SERVER.COM

**Legenda:**  $K_v$ , canal retificador retardado de  $K^+$ ; AC, ciclase de adenilil; cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; PKA, proteína cinase A; EPAC2, proteína de troca ativada pelo fator de troca de nucleotídeos cAMP2.

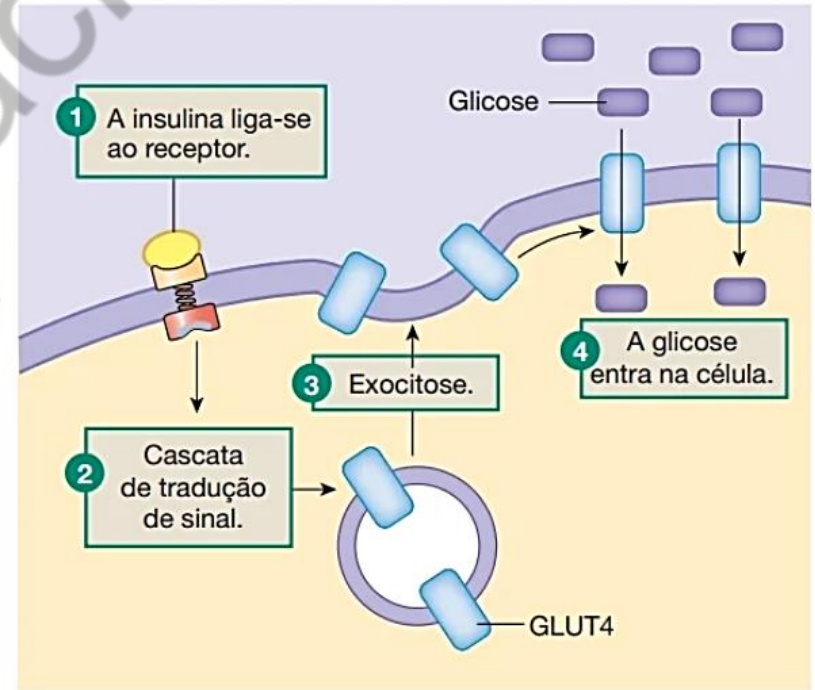
# Fisiologia

## ➤ Células insulino-dependentes → **miócitos, adipócitos e hepatócitos**

(a) Na ausência da insulina, a quantidade de transportadores GLUT4 na membrana da célula fica muito reduzida.



(b) No estado alimentado, a insulina sinaliza para as células a necessidade de produzir e inserir transportadores GLUT4 na membrana, permitindo uma grande antrada de glicose para dentro da célula.

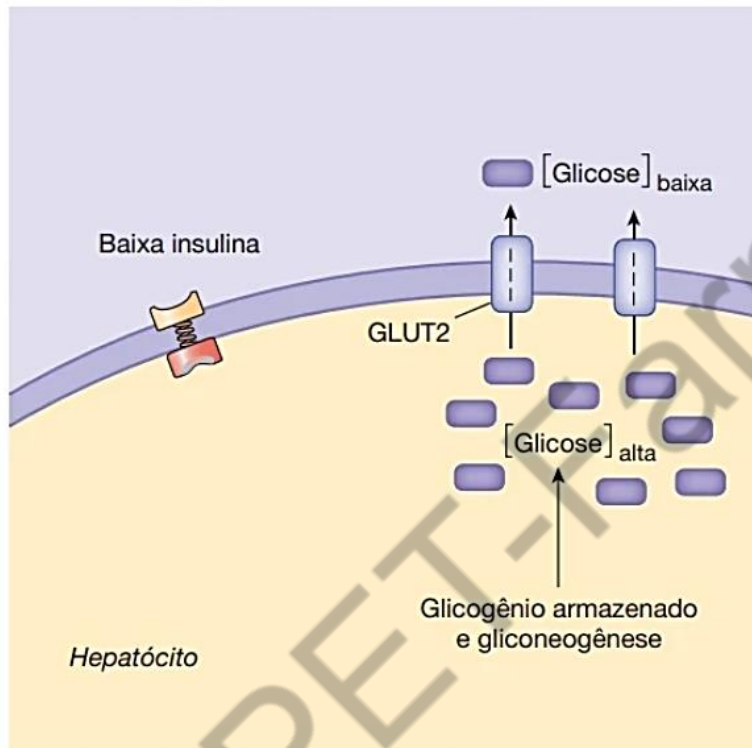


FONTE: SILVERTHORN, 2017

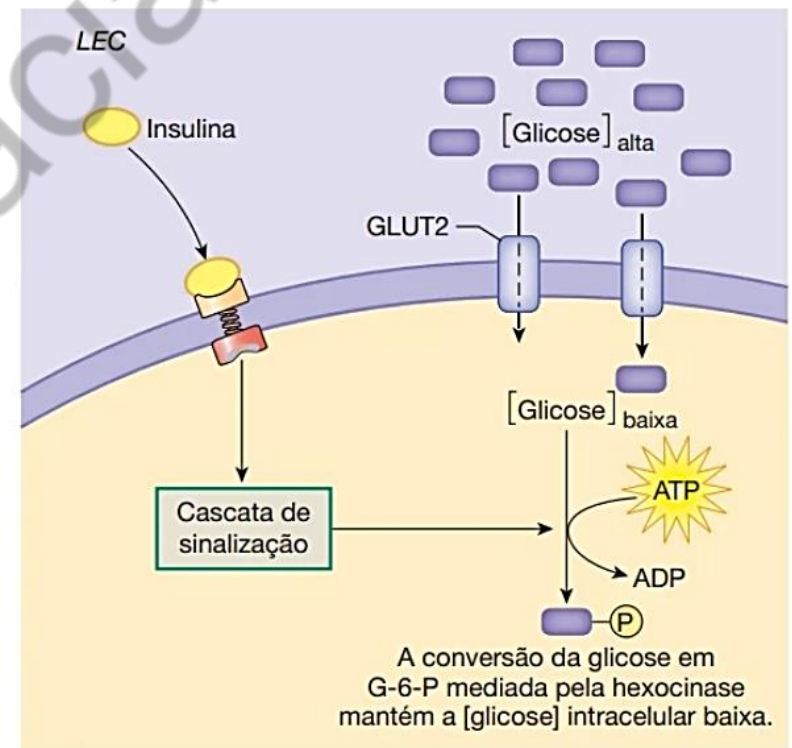
# Fisiologia

## ➤ Células insulino-dependentes → **miócitos,** **adipócitos** e **hepatócitos**

(c) No estado de jejum, os hepatócitos sintetizam glicose e a transportam para o sistema circulatório através de transportadores GLUT2.

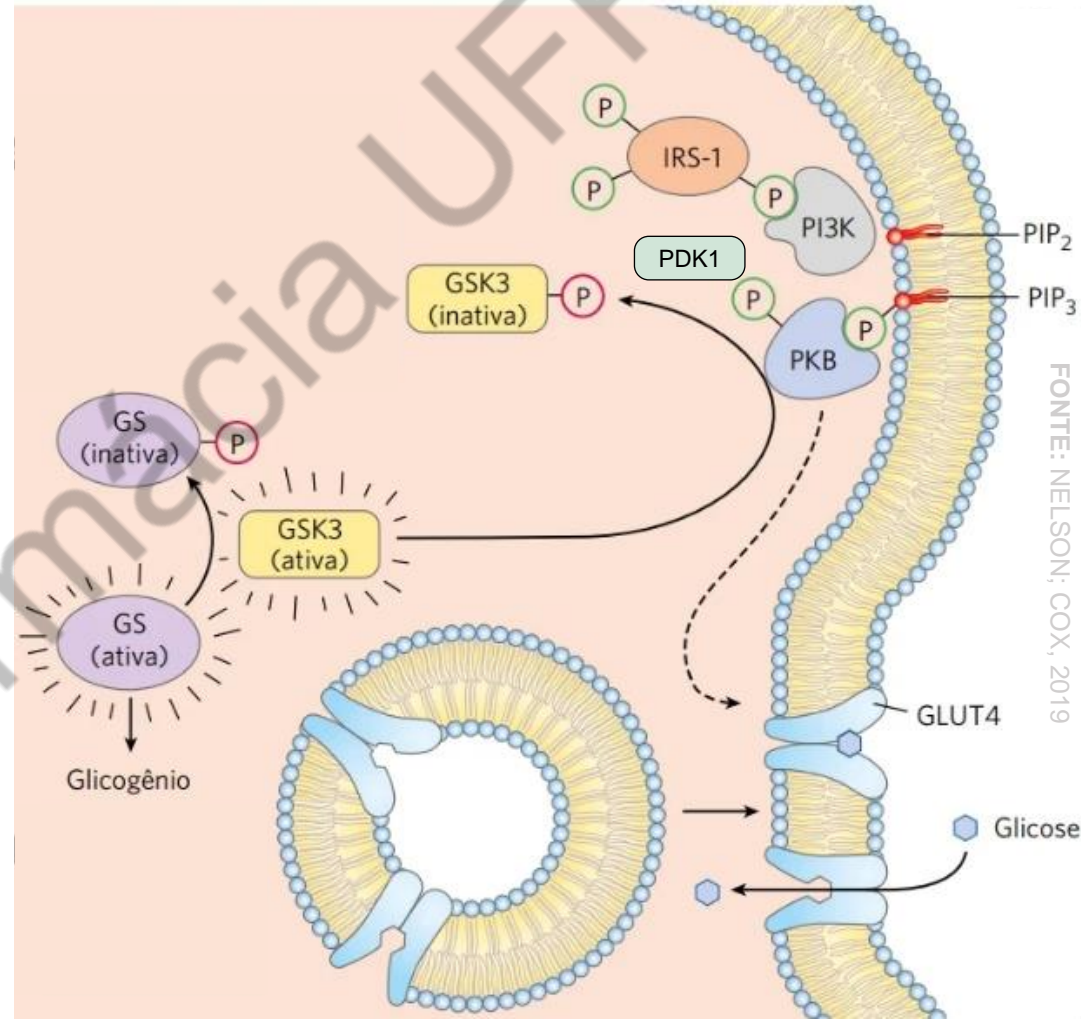
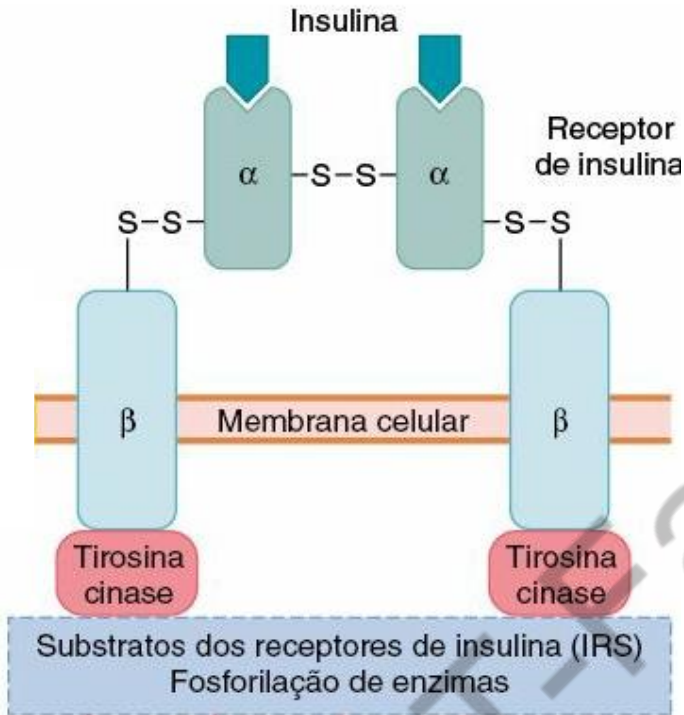


(d) No estado alimentado, o gradiente de concentração da glicose reverte-se, e a glicose entra para dentro dos hepatócitos.



FONTE: SILVERTHORN, 2017

# Fisiologia



**Legenda:** PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PIP2, fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato; PIP3, fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato; PDK1, proteína quinase-1 dependente de proteína 3-fosfoinositídeo; GSK3, glicogênio sintetase quinase-3; GS, glicogênio sintetase.

# Fisiologia

- Efeitos da insulina no organismo podem ser divididos em 5 grandes grupos:

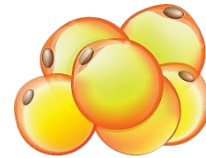


# Patogênese

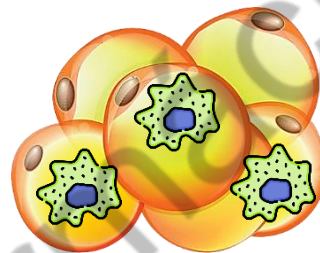
- Fator determinante → **resistência à insulina** → mais insulina para realizar os mesmos efeitos fisiológicos produzidos em condições normais
- Fatores genéticos e ambientais envolvidos na etiologia do DM2 → **mecanismos amplamente indefinidos**
- Obesidade → mecanismo de resistência pode ser explicado pela hipótese da **“toxicidade lipídica”**

# Patogênese

Tecido adiposo saudável



Obesidade



↑ Acúmulo de TAG

↑ MPC-1

Infiltração de macrófagos

↑ TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18, IL-1 $\beta$



Liberação de AGL no sangue



**Resistência à insulina**

Fígado

Deposição ectópica de TAG

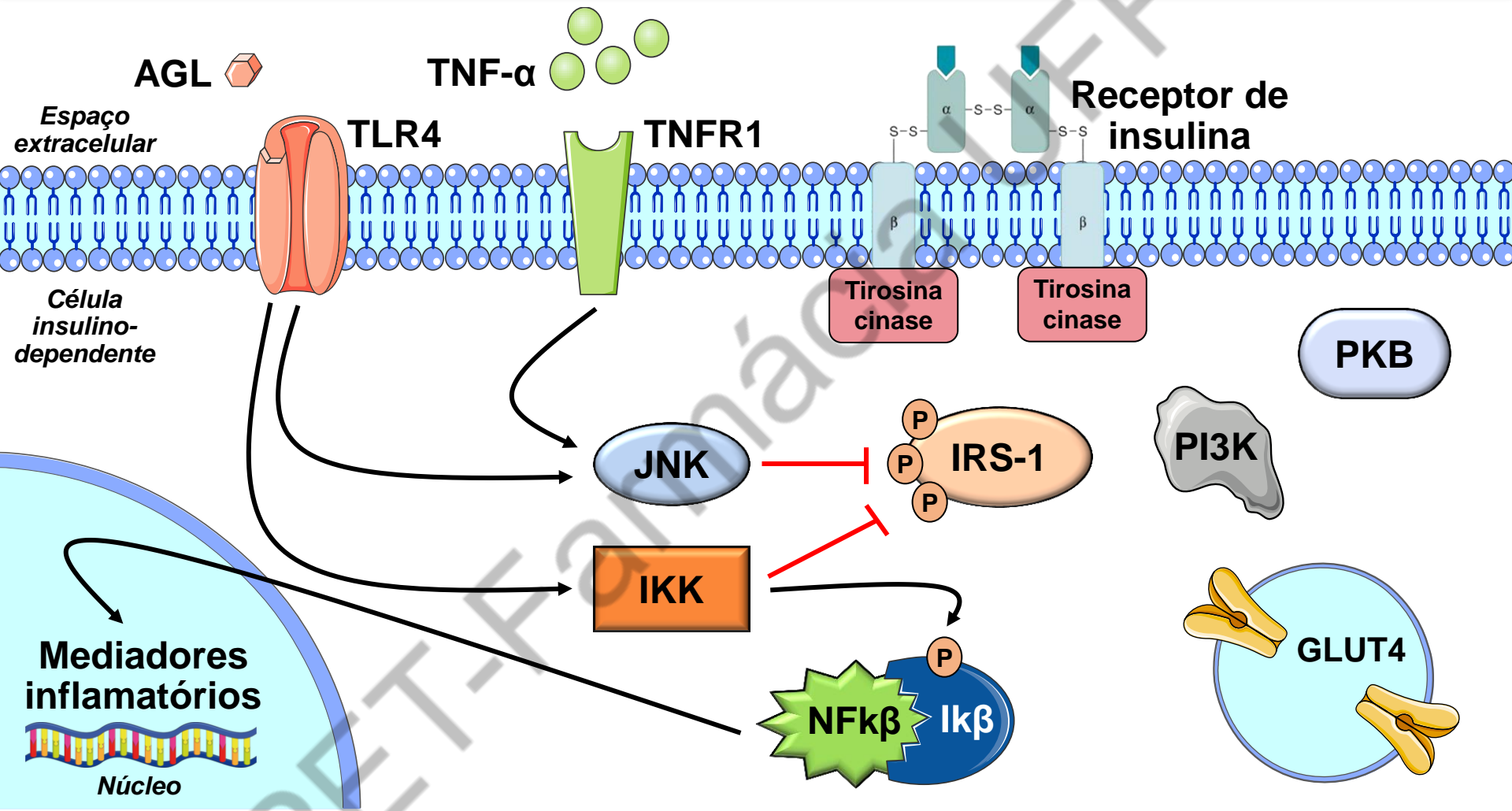
Músculo

Deposição ectópica de TAG



Legenda: MPC-1, proteína de quimiotaxia de macrófagos; TAG, triacilgliceróis; AGL, ácidos graxos livres.

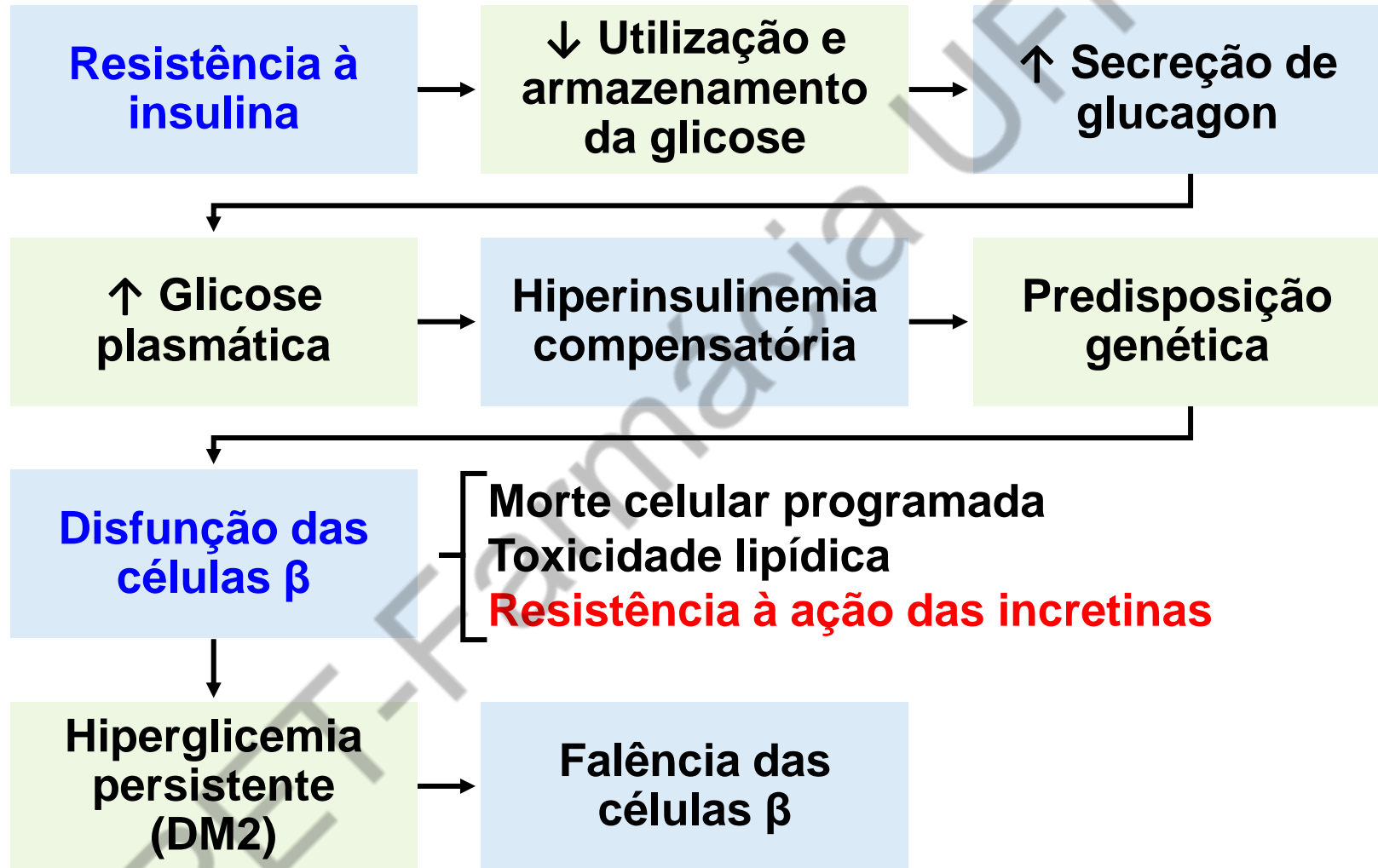
# Patogênese



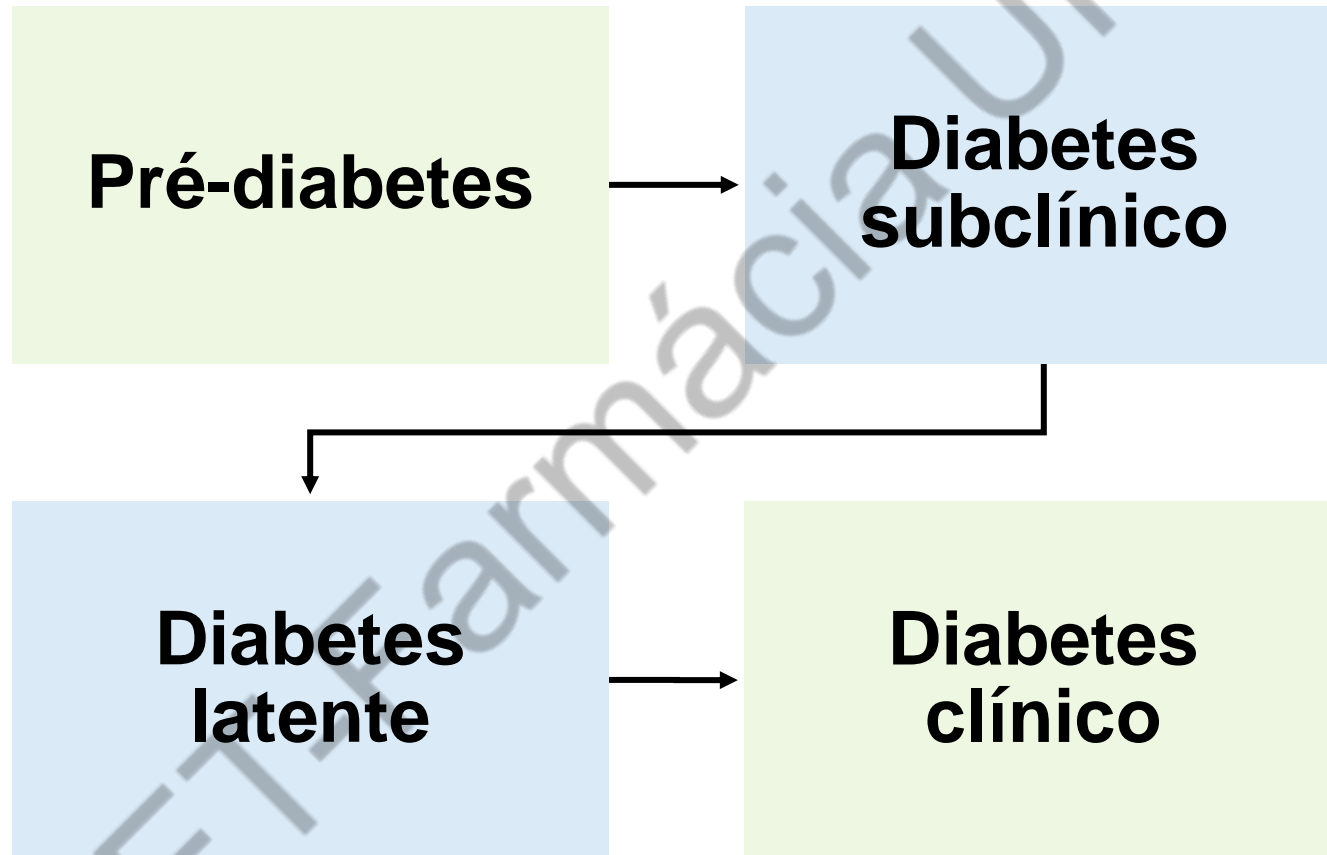
**Legenda:** JNK, c-jun N-terminal quinase; TLR4, toll like receptors 4; IKK, quinase indutora do kappa  $\beta$ ; I $\kappa$ B, quinase inibidora do fator kappa  $\beta$ ; NFk $\beta$ , fator nuclear kappa  $\beta$ .



# Fisiopatologia



# Manifestações clínicas



# Manifestações clínicas



**Poliúria**

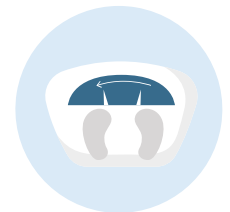


**Astenia**



**Polidipsia**

**Perda de peso**



**Polifagia**

# Complicações

**Complicações  
agudas**

**C**

**Complicações  
crônicas**

PET-Farmácia UFPE

# Complicações

## Complicações agudas

```
graph TD; A[Complicações agudas] --> B[Hiperglicemia hiperosmolar]; A --> C[Hipoglicemia];
```

**Hiperglicemia hiperosmolar**

**Glicemia acima de 600 mg/dL**

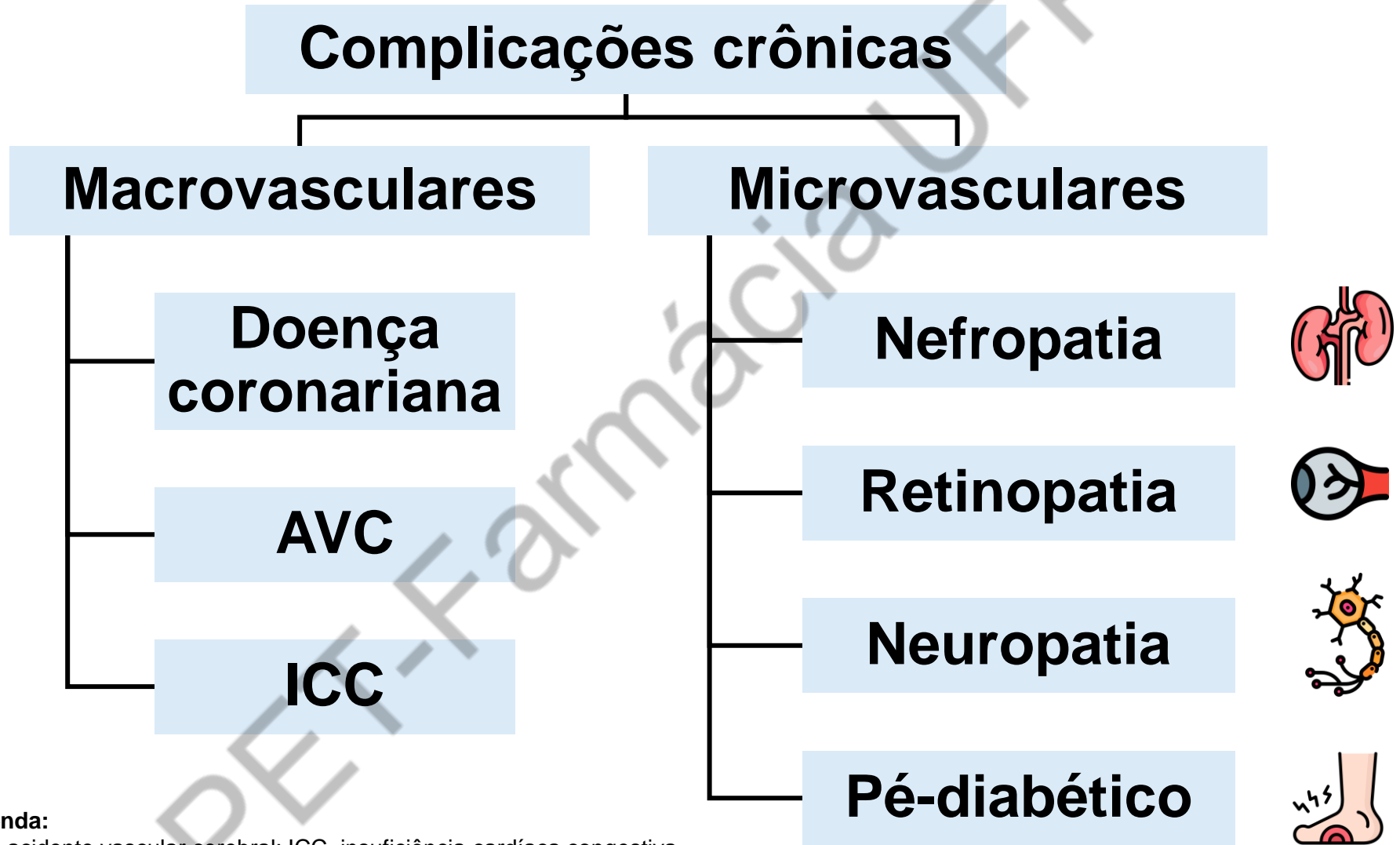
**Desidratação profunda**

**Hipoglicemia**

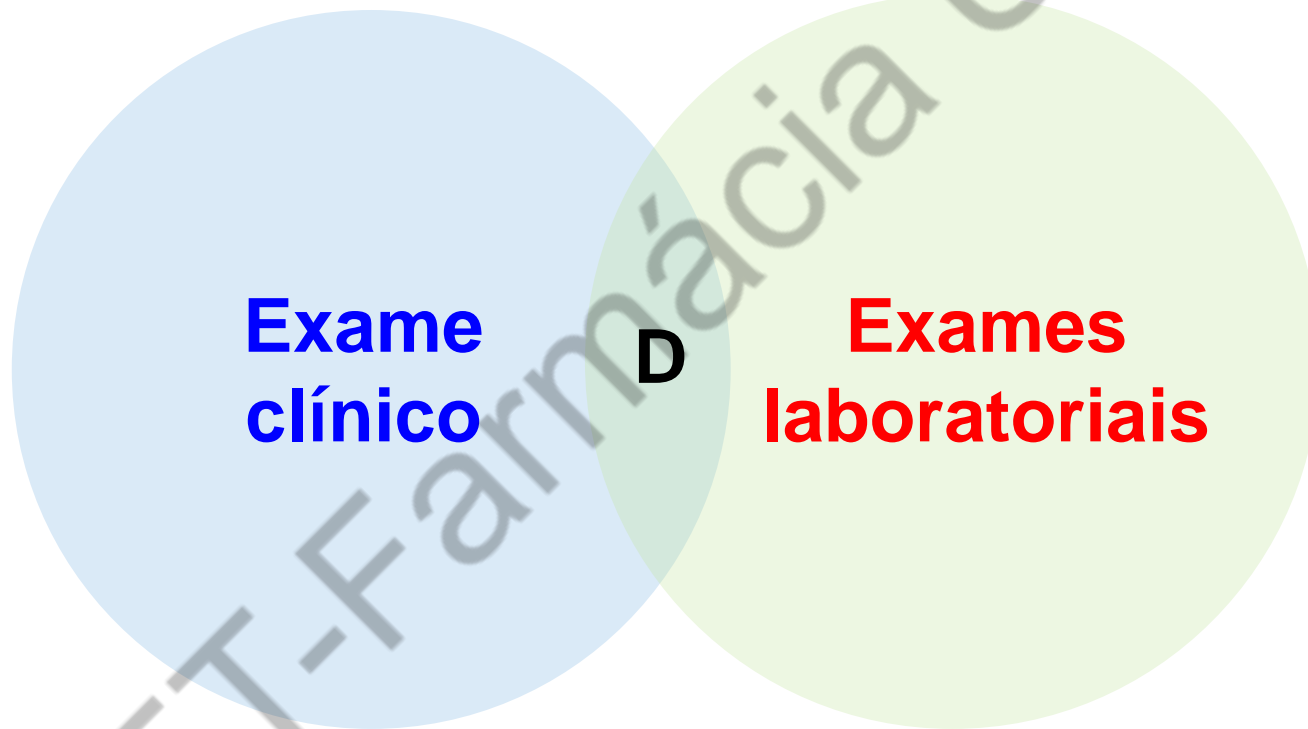
**Glicemia abaixo de 70 mg/dL**

**Sudorese, palpitações, tremores, convulsões, confusão mental e coma**

# Complicações



# Diagnóstico



**Exame  
clínico**

**D**

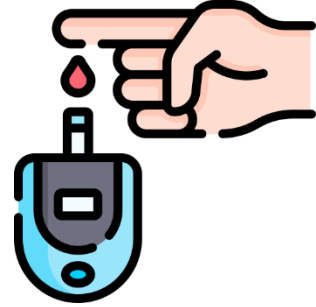
**Exames  
laboratoriais**

# Diagnóstico

Presença de sintomas

+

Glicemia ao acaso  $\geq 200$  mg/dL



FONTE: FLATICON.COM

- Na ausência de sintomas, o **rastreamento** para DM2 é indicado em casos de:
  - Idade  $\geq 45$  anos
  - Sobrepeso ou obesidade + 1 fator de risco adicional para DM2



# Diagnóstico



FONTE: FLATICON.COM

**Glicemia de jejum (mg/dL)**

**TTOG (mg/dL)**

**HbA1c (%)**

**Normal**

**< 100**

**< 140**

**< 5,7**

**Pré-DM**

**100 a < 126**

**140 a < 200**

**5,7 a < 6,5**

**DM2**

**≥ 126**

**≥ 200**

**≥ 6,5**

São necessários pelo menos **2 exames alterados** para confirmar o diagnóstico

Legenda:

TTOG, teste de tolerância oral à glicose; HbA1c, hemoglobina glicada.

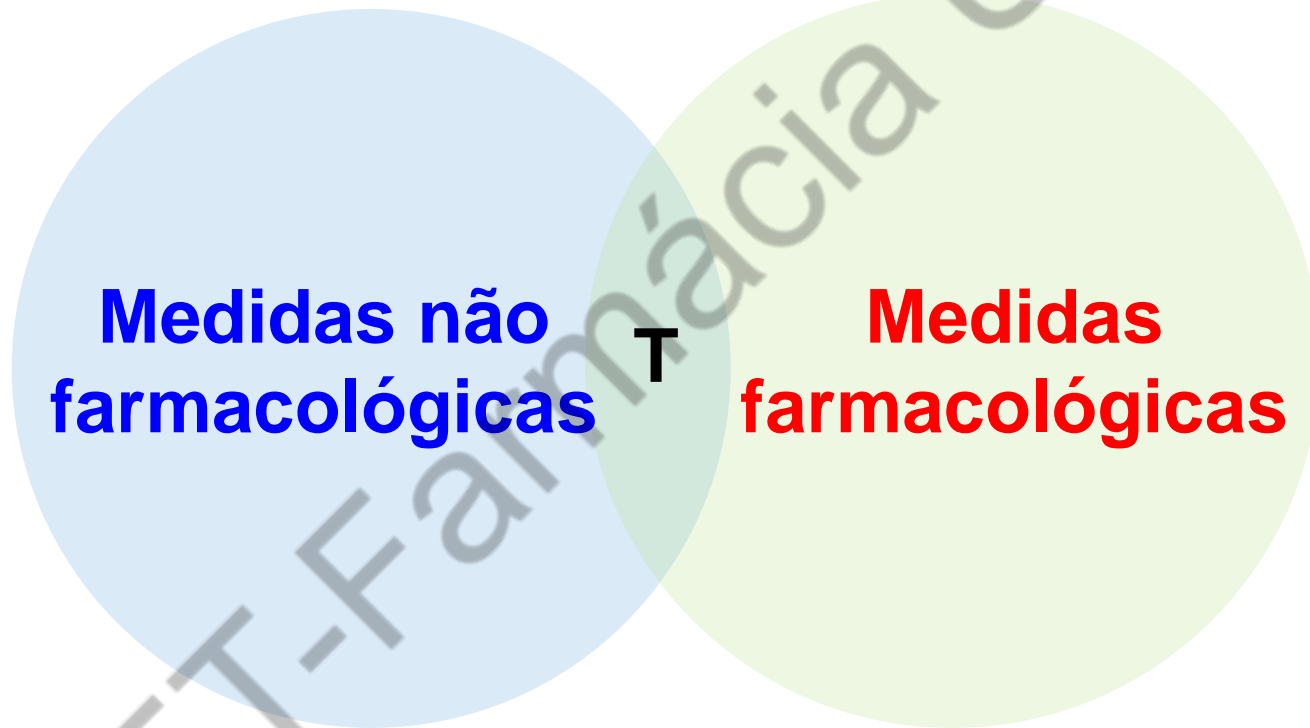
# Tratamento

- **Objetiva corrigir a hiperglicemia → reduzir a progressão da doença → complicações macro e microvasculares**

Parâmetro	Meta terapêutica
Glicemia de jejum	<b>&lt; 100 mg/dL</b> < 130 mg/dL*
HbA1c	<b>&lt; 7%</b> Entre 7,5 – 8,5%*

\*com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicação micro ou macrovascular avançada, muitas comorbidades associadas ou duração prolongada de DM2.

# Tratamento



**Medidas não  
farmacológicas**

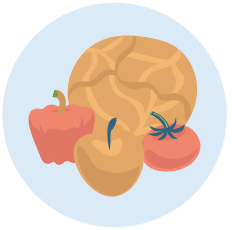
**T**

**Medidas  
farmacológicas**

# Tratamento não farmacológico



**Perda de peso**



**Alimentação saudável**



**Atividade física**



**Cessaçãotabágica**

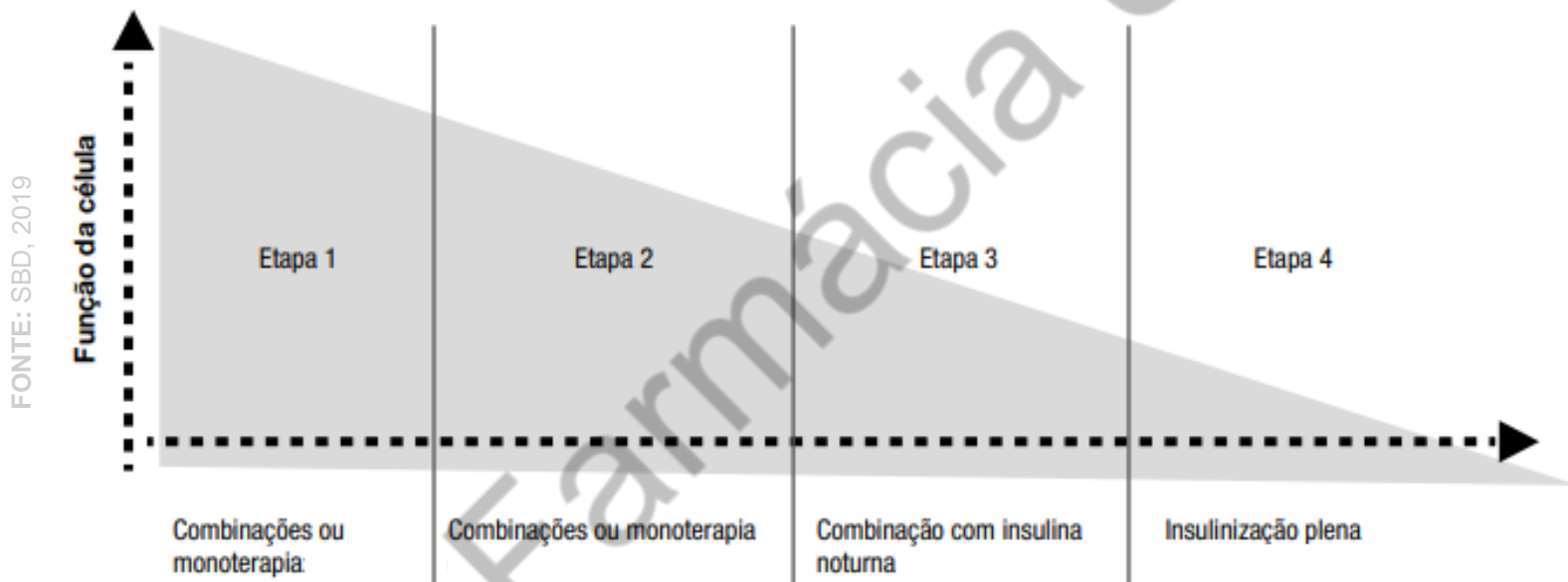


**Reduçãoestresse**



# Tratamento farmacológico

- Uso de **agentes antidiabéticos orais e injetáveis e insulina** → **função pancreática** do paciente



- Insulinoterapia → falha no controle glicêmico durante o uso de antidiabéticos orais → glicemia de jejum  $\geq 300$  mg/dL ou HbA1c  $> 10\%$

# Tratamento farmacológico

## 1. Medicamentos que aumentam a secreção de insulina

- 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 (metformina)

## 4. Medicamentos que aumentam a utilização periférica de glicose

- Glitazonas

## 5. Medicamentos que promovem glicosúria

- Inibidores do cotransportador de sódio/glicose tipo 2 (SGLT2)

## 6. Medicamentos que exercem efeito incretínico

- Miméticos e análogos do GLP-1 e inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4

# Medicamento em foco

**Registro na ANVISA  
em setembro de 2023**

**Medicamento  
que exerce  
efeito  
incretínico**



**Primer **ligante**  
direcionado à  
múltiplos alvos  
para o DM2**

**Primer **agonista**  
**duplo** dos receptores  
GIP e GLP-1**

# Medicamento em foco

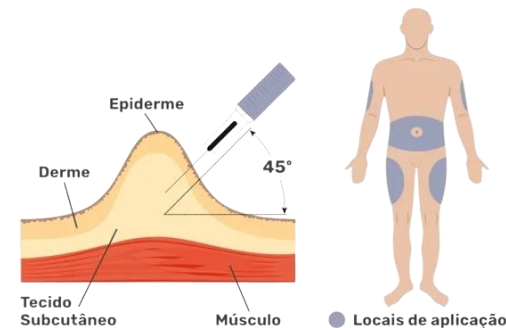
- Classe: análogos do GLP-1



Indicação: adjuvante à dieta e exercícios para **melhorar o controle glicêmico** de adultos com DM2

- Contraindicações: histórico de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2

- Apresentação: **solução injetável** de 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg em 0,5 mL



FONTE: TUASAUDE.COM



# Medicamento em foco

## Absorção

- Cmax: 8 e 72 horas
- Biodisponibilidade de 80%

## Distribuição

- 99,06% ligada à albumina

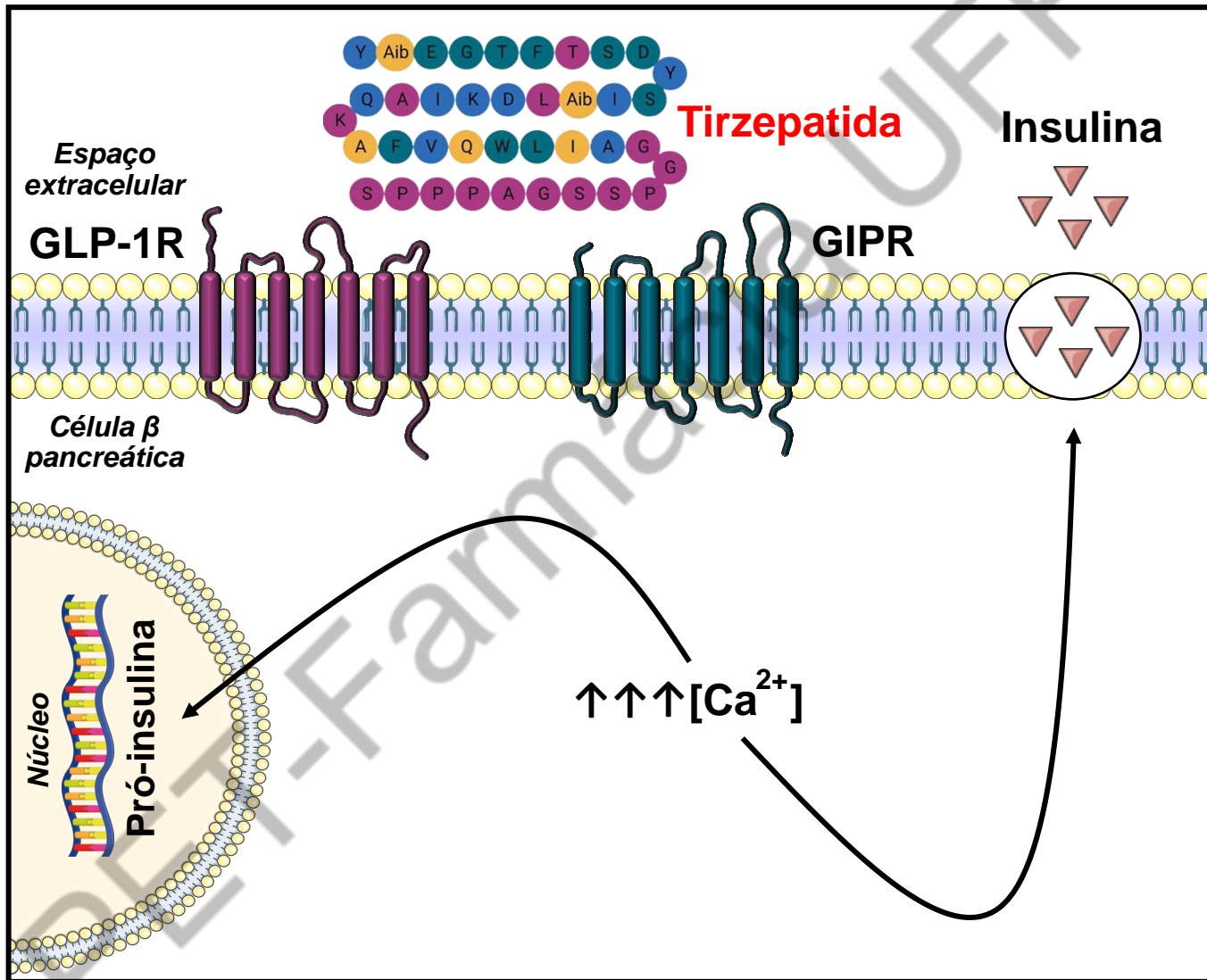
## Eliminação

- Meia vida ~ 5 dias

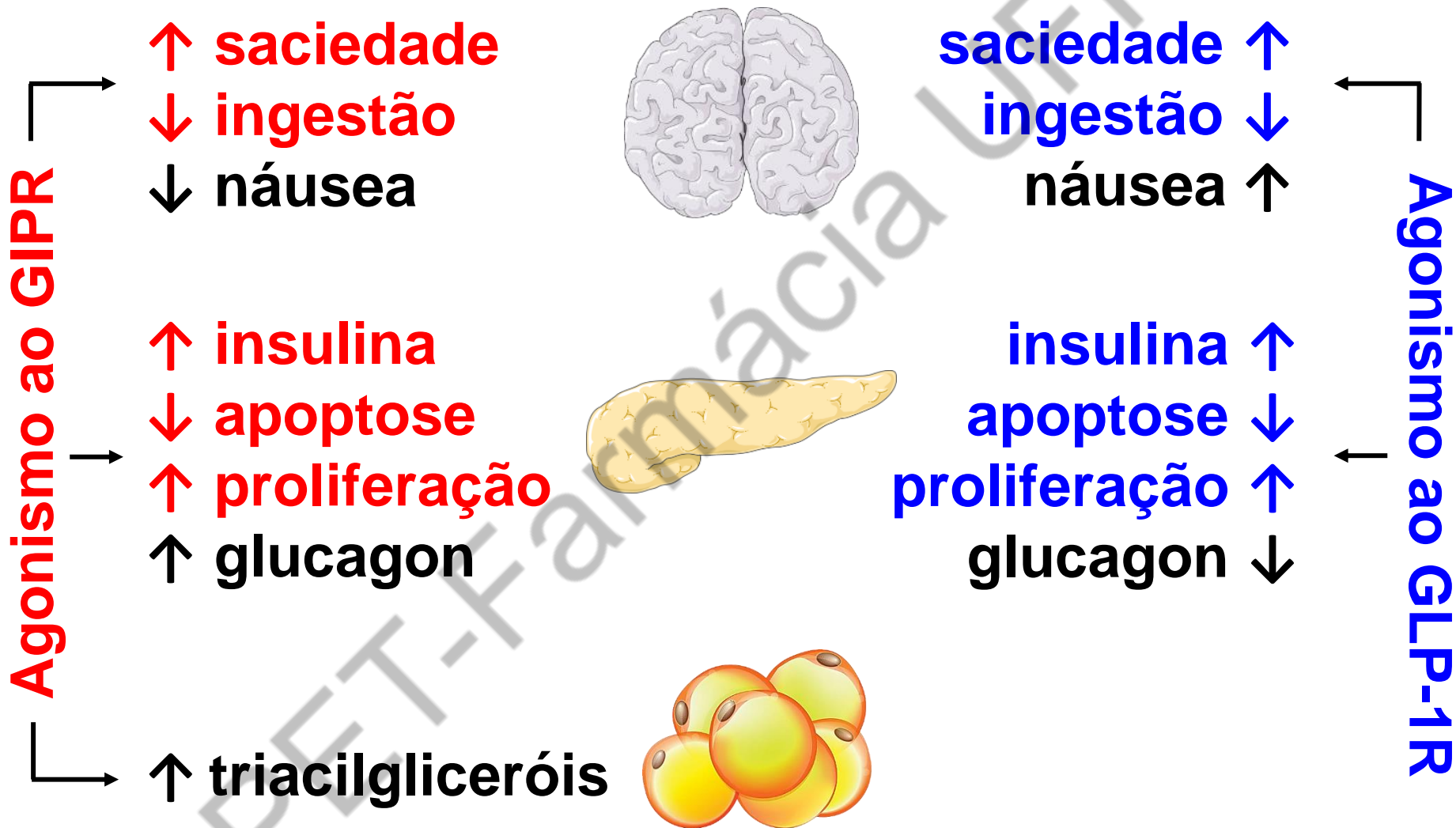
## Excreção

- Metabólitos excretados na urina e fezes

# Medicamento em foco



# Medicamento em foco



# Medicamento em foco

## Efeitos terapêuticos

↓ Hiperglicemia

↑ Sensibilidade à insulina

↓ Disfunção das células  $\beta$

Perda de peso

## Reações adversas

Naúseas e diarreia

Vômito

Dispepsia

Hipoglicemia

# Medicamento em foco

- Ainda não possui um preço de venda definido no Brasil

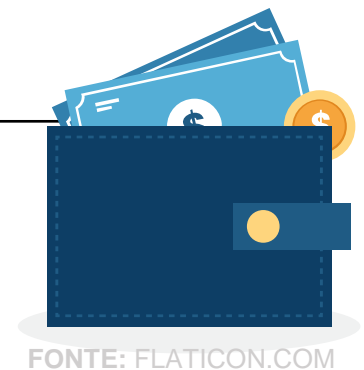
Preço mounjaro®

1 embalagem (4 doses)

≈ US\$ 1.000

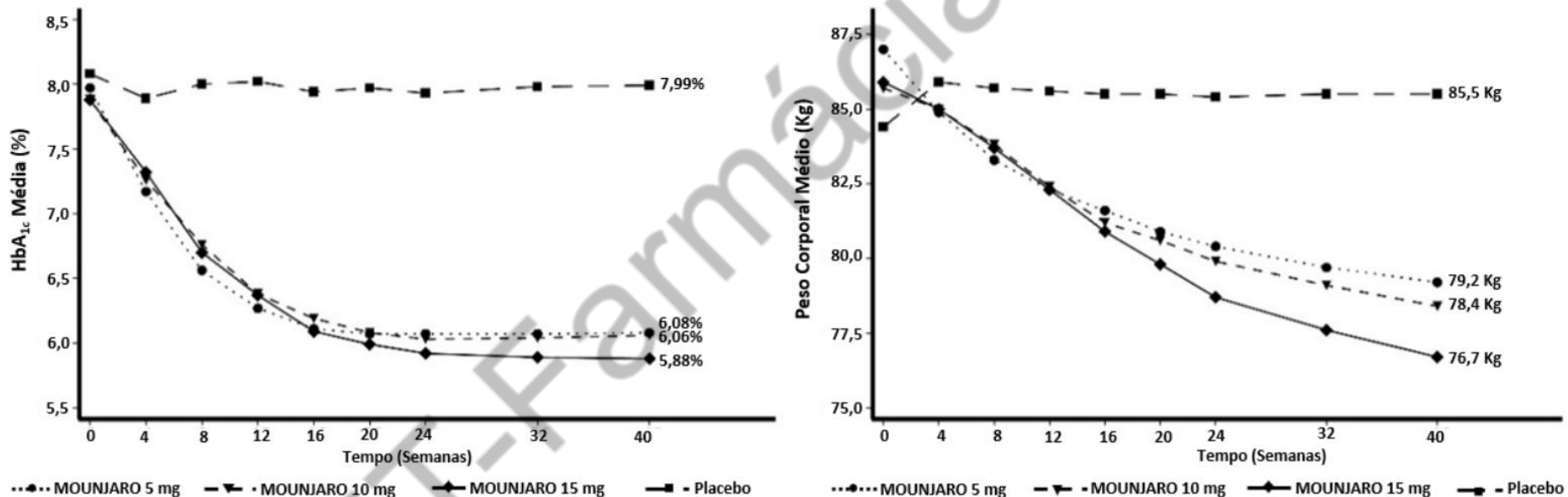
≈ R\$ 5.000

FONTE: BAHIAEXTRA.COM



# Saúde baseada em evidência

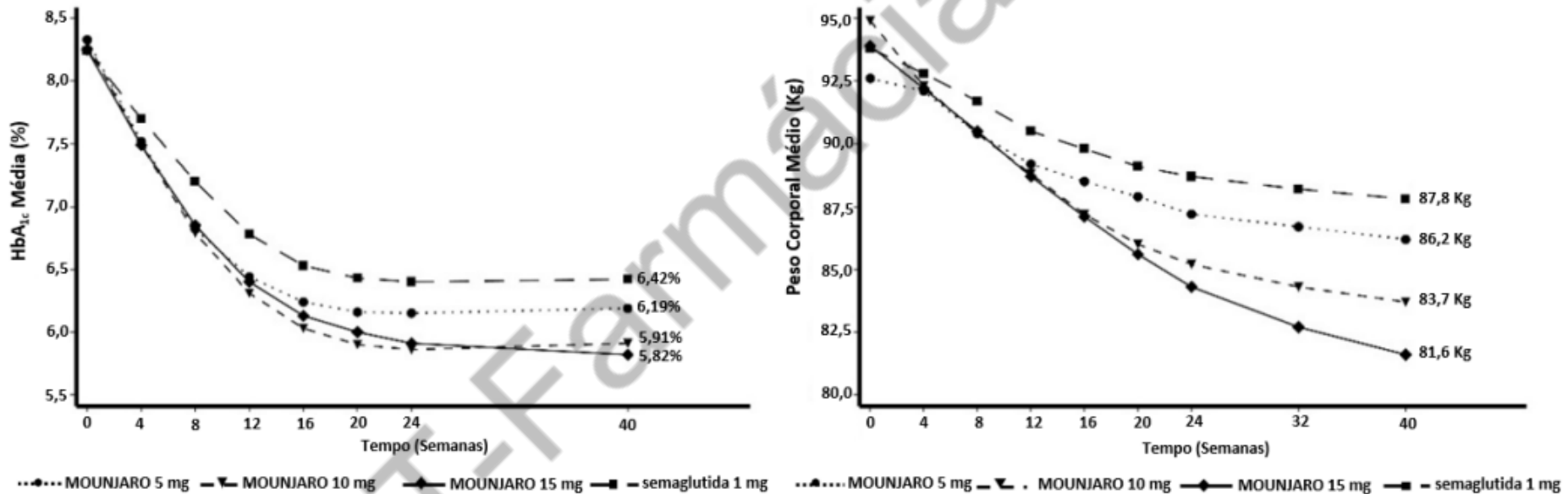
- **SURPASS** → 5 estudos de fase III, globais randomizados e controlados



**Figura 1: Alteração média da HbA<sub>1c</sub> (%) e do peso corporal (Kg) em relação ao período basal até a semana 40**

# Saúde baseada em evidência

- **SURPASS** → 5 estudos de fase III, globais randomizados e controlados



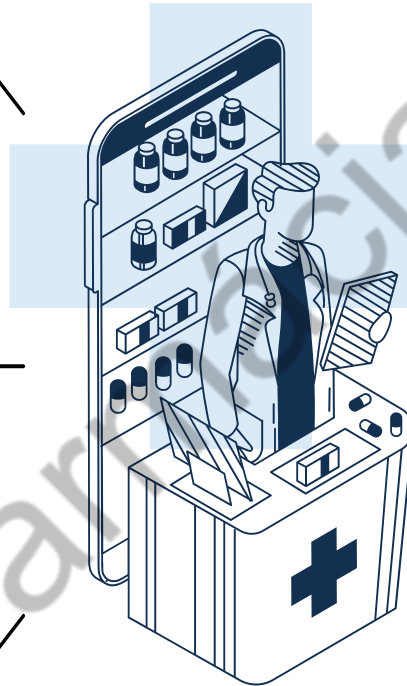
**Figura 2: Alteração média da HbA<sub>1c</sub> (%) e do peso corporal (Kg) em relação ao período basal até a semana 40**

# Cuidado farmacêutico

**Rastreamento em saúde**

**Educação em saúde**

**Educação sobre medidas não farmacológicas**



**Revisão da farmacoterapia**

**Monitoramento laboratorial**

**Encaminhamento a outro serviço ou profissional de saúde**



# Considerações finais

- DM2 → distúrbio metabólico → ↑ prevalência → fatores genéticos e ambientais
- Resistência à insulina e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas → **hiperglicemia persistente**
- Pode resultar em **complicações crônicas** macro e microvasculares
- Tirzepatida → fornece **controle glicêmico superior** aos antidiabéticos disponíveis e **reduz o risco de complicações** em longo prazo



**Universidade Federal da Paraíba**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Ciências Farmacêuticas**  
**Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)**  
**Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista**



# **Mounjaro® (tirzepatida): novo medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2**

[nicolly.karolyne@academico.ufpb.br](mailto:nicolly.karolyne@academico.ufpb.br)

João Pessoa, PB  
2023