

A ATENÇÃO FARMACÊUTICA NA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E DA EFICÁCIA DO USO *OFF-LABEL* DE DULAGLUTIDA NO TRATAMENTO DO SOBREPESO E OBESIDADE

Beatriz Mariano Rodrigues¹; Nathalia Serafim dos Santos²; Edson Hideaki Yoshida²; Graziela Costa Bósio Mariúba²

¹Curso de Graduação em Farmácia. Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Itapetininga, SP.

²Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Itapetininga, SP.

1. RESUMO

A ocorrência de casos de sobrepeso e obesidade vêm aumentando com o passar do tempo, o que torna cada vez maior a procura por medicamentos para tratar esses quadros. A introdução de uma terapia medicamentosa é imprescindível conforme o grau de evolução da doença. A dulaglutida é um agonista dos receptores peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1), utilizado para o controle de diabetes mellitus tipo 2. Sua ação envolve a promoção da liberação de insulina pelo pâncreas e supressão do apetite pelo hipotálamo. Desta forma, este trabalho de revisão bibliográfica se destina a avaliar através da prática da atenção farmacêutica, a segurança e a eficácia do uso *off-label* de dulaglutida, no tratamento da obesidade, e ainda, verificar suas vantagens em comparação aos fármacos anorexígenos. Por meio de consultas nas bases de dados informatizadas Scielo, Google Acadêmico e Pubmed, além de livros, estudos científicos e monografias, este trabalho pôde ser realizado. A promoção da perda de peso pela dulaglutida foi uma evidência observada nos estudos avaliados, com eventos adversos leves a moderados, fato este que corrobora sua segurança e seu benefício em relação aos anorexígenos, os quais possuem eventos adversos graves. Portanto, é possível concluir que utilizar a terapia com dulaglutida no tratamento da obesidade, de forma racional e sob acompanhamento do farmacêutico é eficaz e segura, e ainda apresenta maior segurança comparada aos anorexígenos acerca dos efeitos colaterais e dependência, sendo essa uma vantagem frente a eles.

Palavras-chave: Obesidade. Dulaglutida. Atenção Farmacêutica.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença que alcançou proporções epidêmicas, sendo responsável por altas taxas de morbimortalidade. É um distúrbio multifatorial em que consiste um desequilíbrio energético, onde a ingestão calórica supera o gasto. É o resultado da soma de diversos fatores, sendo eles de origem ambiental, genética ou emocional. É importante ressaltar que um indivíduo já nasce com predisposição genética para desenvolver obesidade, isto é, déficit em algum gene ou hormônio responsável pelo equilíbrio energético, apesar disso, são os fatores ambientais como má alimentação e sedentarismo que desencadeiam a doença (ABESO, 2016; OMS, 2004; ROBBINS; COTRAN, 2005).

O equilíbrio energético é regulado por três vias, são elas a via aferente, via de processamento central e via eferente. Quando o indivíduo está bem alimentado, ocorre a liberação de hormônios pela via aferente que ativam a ação catabólica na via central, esta estimula na via eferente a redução do consumo de alimentos e aumento da energia que o indivíduo dispõe para prática de atividade física. Em contrapartida, quando o indivíduo está mal alimentado, a ação anabólica é promovida na via central, o que estimula o aumento do apetite e redução de energia pela via eferente. Possíveis alterações nas vias de controle do equilíbrio energético contribuem para adquirir o distúrbio, podem ser causadas por predisposição genética ou má alimentação (ABESO, 2016; MARQUES-LOPES et al., 2004; OMS, 2004; RANG; DALE, 2011; ROBBINS; COTRAN, 2005).

A principal problemática envolvida neste distúrbio metabólico é o alto risco de desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes mellitus II (DM2), hipertensão, dislipidemias e câncer, além do aumento dos riscos de complicações cardíacas, respiratórias, circulatórias, metabólicas, gastrointestinais e relacionadas ao sono, sendo assim, um distúrbio de prognóstico potencialmente fatal. A primeira linha de tratamento é a realização de dieta e prática de atividades físicas, as quais costumam demonstrar eficácia apenas a um curto prazo, sendo assim, posteriormente, são alternativas a opção por terapias medicamentosas e, nos casos mais severos, o tratamento cirúrgico, ou seja, a cirurgia bariátrica (ABESO, 2016; RANG; DALE, 2011; ROBBINS; COTRAN, 2005).

Para avaliação do grau de adiposidade do indivíduo, o método mais utilizado ainda hoje é o de índice de massa corporal (IMC), no qual considera-se o peso do indivíduo em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2). Os indivíduos que obtiverem IMC maiores que $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ são considerados acima do peso, e aqueles com IMC acima de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ são considerados obesos. Apesar do cálculo do IMC ser o método mais utilizado para a avaliação das medidas antropométricas corpóreas, no entanto, não serve como fim de diagnóstico de obesidade e sobrepeso, pois o método não diferencia a massa adiposa da massa muscular. Portanto, é indispensável concomitante a utilização de métodos de avaliação de gordura corporal como medidas de prega cutânea, seu método compreende em avaliar a espessura do tecido subcutâneo, e este é utilizado como indicador de quantidade de gordura corporal localizada. A impedância bioelétrica que é a resistência ao fluxo de corrente elétrica, sendo a gordura uma má condutora de energia, e assim então avalia o fluxo de corrente. E o acompanhamento pelo profissional da saúde é imprescindível para reconhecer a condição clínica do paciente e assim adotar um tratamento seguro e eficaz afim de impedir o agravamento do caso e retornar ao estado de homeostase metabólica (ABESO, 2016; RANG; DALE, 2011; ROBBINS; COTRAN, 2005; SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2008).

O momento mais apropriado para a introdução de um tratamento medicamentoso é quando o indivíduo recebe o diagnóstico de obesidade ou quando a condição de sobrepeso vem acompanhada de outras comorbidades. As drogas mais utilizadas no tratamento do sobrepeso e da obesidade são os anorexígenos, atuam como supressoras do apetite por estimular os hormônios anorexígenos do sistema nervoso central. Apesar de eficaz, sua racionalidade é questionável devido aos vastos casos de reações adversas como efeitos psicóticos, complicações cardiovasculares, gastrointestinais, e ainda, com frequência, quadros de dependência e toxicidade são observados e também verifica-se o desenvolvimento de tolerância à supressão do apetite, portanto é uma classe terapêutica que requer cautela (ABESO, 2016; GOODMAN; GILMAN'S, 2011; OMS, 2004; RANG; DALE, 2011).

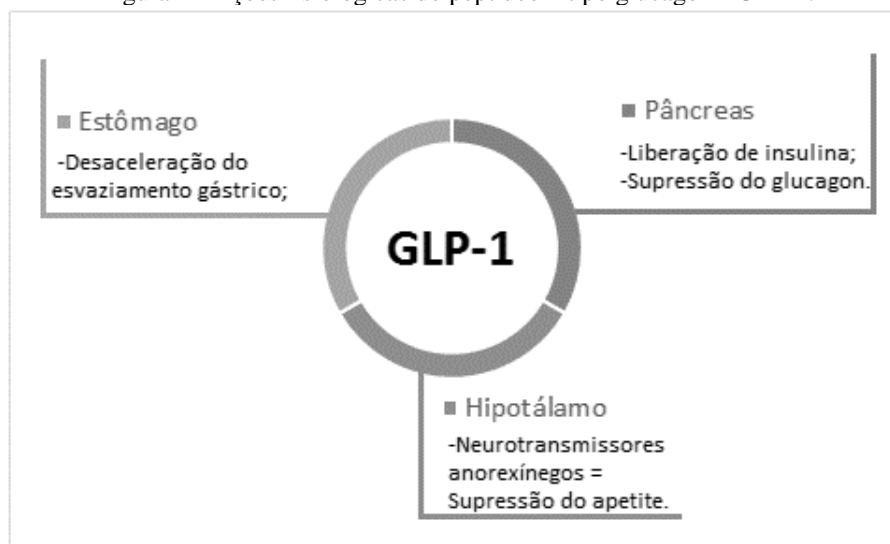
O tratamento com medicamentos fitoterápicos, que atuam hora por estímulo da queima de gordura, por redução do apetite ou ainda por redução da absorção de gordura também apresentam eficácia e são uma alternativa a pacientes que optam por um segmento natural, com

efeitos colaterais graves reduzidos, entretanto também exigem cuidado pois possuem maior toxicidade. Existem ainda, opções *off-label* viáveis para o tratamento da obesidade (ABESO, 2016; GOODMAN; GILMAN'S, 2011; VERRENGIA; KINOSHITA; AMADEI, 2013).

O uso *off-label* de medicamentos para o tratamento de doenças tem se tornado uma prática comum e muitas vezes benéfica. Acontece quando se faz uso de um medicamento que diverge ao registrado e aprovado em bula. Existem diversas situações em que o uso em desconformidade ocorre, seja por concentrações não usuais, modo ou via de administração desigual à preconizada, administração em pessoas com faixa etária ou estados clínicos aos quais ainda não foram aplicados estudos de segurança ou o uso para algum estado clínico patológico contrário ao aprovado. O tratamento *off-label* é justificado quando não existem mais terapias viáveis para o paciente ou quando os benefícios superam os riscos, todavia, antes de iniciar o tratamento, o prescritor junto ao farmacêutico precisam buscar o maior número de fontes fidedignas de evidências científicas relevantes que viabilizem o tratamento, minimizando possíveis riscos à saúde do paciente (CONITEC, 2012; GAZARIAN et al., 2006; RAMOS; JUNGES, 2001).

O GLP-1 é um hormônio secretado fisiologicamente na circulação após as refeições, ou seja, através da entrada de alimento no lúmen do estômago, com a finalidade de estimular a secreção de insulina para o controle da glicose proveniente da alimentação, suprimir a liberação de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e promover a saciedade, reduzindo assim o consumo alimentar após as refeições (Figura1). Por outro lado, apesar de apresentar efeitos benéficos a homeostase do organismo, o GLP-1 possui curta duração, que em média é de 2 a 3 minutos, pois é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-4), inviabilizando sua aplicação terapêutica (ABESO, 2016; ALVAREZ-LEITE; SOARES; TEIXEIRA, 2016; CHACRA, 2006; GOODMAN; GILMAN'S, 2011; LOGHIN et al., 2014; LUND; KNOP; VILSBØLL, 2014; MEIER et al., 2002; SUPLICY, 2014).

Figura 1 - Ações fisiológicas do peptídeo 1 tipo glucagon - GLP-1.



Fonte: GOODMAN; GILMAN'S, 2011; LUND; KNOP; VILSBØLL, 2014; RANG; DALE, 2011.

Em compensação, de uns anos para cá, vem sendo desenvolvidos fármacos agonistas dos receptores GLP-1, com atuação mimética ao peptídeo endógeno. Estes fármacos atuam como hipoglicemiantes, para o tratamento de pacientes com diabetes melito tipo II. Entre mecanismos de ação podemos citar: aumento da liberação de insulina, proporcionando homeostase no

metabolismo da hemoglobina glicada (HbA1c) para pacientes diabéticos; supressão do apetite por ativação de neurônios anorexígenos, ocasionando perda de peso corporal; retardamento do esvaziamento gástrico e redução da liberação de glucagon (ABESO, 2016; ALVAREZ-LEITE; SOARES; TEIXEIRA, 2016; GOODMAN; GILMAN'S, 2011; LOGHIN et al., 2014; LUND; KNOP; VILSBØLL, 2014).

Os fármacos agonistas dos receptores GLP-1 se assemelham quanto a mecanismo de ação e efeitos colaterais, apenas diferem quanto a farmacocinética, sendo uns de aplicação diária, e outros de aplicação semanal (ABESO, 2016; CHACRA, 2006; LUND; KNOP; VILSBØLL, 2014; SUPLICY, 2014).

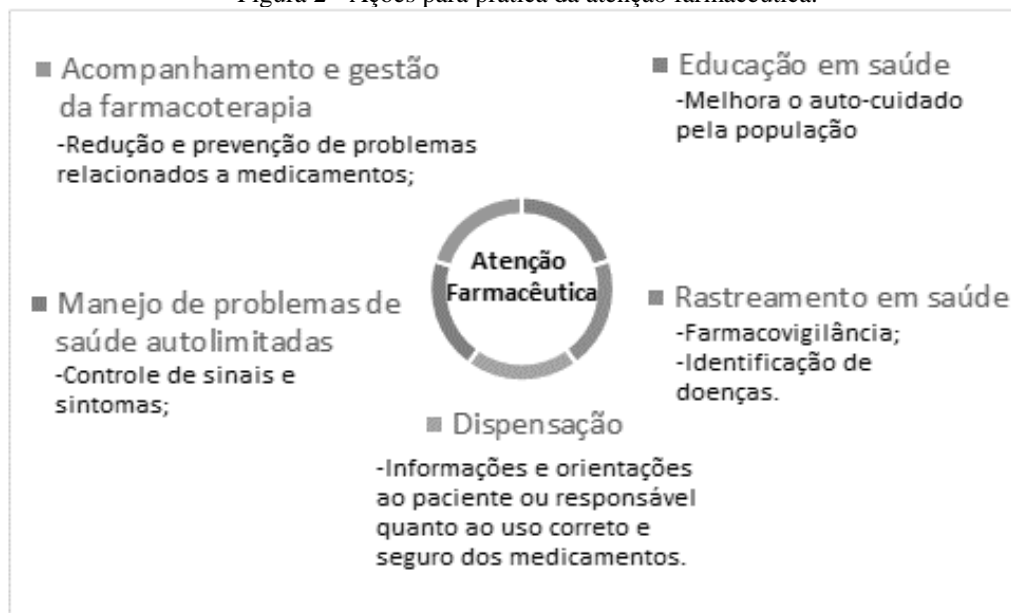
A dulaglutida (Trulicity®, Eli Lilly do Brasil Ltda.) é um hipoglicemiante injetável subcutâneo agonista do receptor peptídeo 1 tipo glucagon. Seu tempo de meia vida dura de 4 a 7 dias, o que permite seu uso semanal. Devido a sua ação em neurônios anorexígenos no hipotálamo, centro regulador do apetite, a dulaglutida oferece benefícios na supressão da frequência alimentar em indivíduos e, conseqüentemente, na perda de peso, sendo sua aplicação útil no tratamento do sobrepeso e da obesidade. Estudos mostram que pacientes tratados semanalmente com dulaglutida perderam quantidades clinicamente relevantes de peso corporal (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS, 2016; ALVAREZ-LEITE; SOARES; TEIXEIRA, 2016; BLONDE et al., 2015; CHACRA, 2006; ELI LILLY, 2015; LOGHIN et al., 2014; SCHEEN, 2016; SUPLICY, 2014).

Segundo estudos da “*Division of Biological Chemistry of the American Chemical Society*”, os efeitos colaterais mais relatados foram gastrointestinais como náusea, vômito e diarreia leves ou moderados, em compensação, esses eventos reduziram com o tempo. Quadros de hipoglicemia são pouco frequentes com a dulaglutida em monoterapia, contudo se torna mais comum quando associada a outros hipoglicemiantes ou insulina. Pacientes diagnosticados ou sob suspeita de pancreatite não devem fazer o uso de dulaglutida devido a ocorrência de casos de elevação das enzimas pancreáticas. Não é recomendado o uso de dulaglutida à pacientes menores de 18 anos e mulheres grávidas ou lactentes, pois não foram conduzidos estudos conclusivos que comprovem a segurança do tratamento a estes pacientes. A dulaglutida, por retardar o esvaziamento gástrico, pode reduzir a biodisponibilidade de fármacos que necessitam de rápida absorção como contraceptivos orais e antibióticos, devendo ser orientado e acompanhado o uso concomitante por um médico ou farmacêutico (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS, 2016; ELI LILLY, 2015; GOODMAN; GILMAN'S, 2011; LUND; KNOP; VILSBØLL, 2014; PRATLEY et al., 2018).

Em compensação, pacientes que sofrem de doença renal crônica (DRC) podem fazer o uso de dulaglutida, pois, de acordo com pesquisas da “*Division of Biological Chemistry of the American Chemical Society (AWARD 7)*” a mesma não passa por metabolismo renal, diferente de outros hipoglicemiantes, sendo esta uma vantagem para pacientes com DRC (ELI LILLY, 2018; GÓMEZ-HUELGAS et al., 2014).

O papel do farmacêutico é prestar atenção farmacêutica aos pacientes, afim de reduzir e detectar possíveis problemas relacionados a medicamentos (PRMs) que podem ocorrer devido a fatores relacionados ao sistema e equipe de saúde, ao usuário, a doença e ao tratamento e a fatores socioeconômicos e que ocasionam regularmente resultados clínicos negativos (RNMs), sendo este o oposto do desejado. A atenção farmacêutica consiste na promoção da saúde, através de condutas simples, como educação em saúde, orientação sobre medicamentos, além do incentivo ao seu uso racional pelos pacientes utilizando técnicas de comunicação (Figura 2). Como resultado serão alcançados taxas de melhora da qualidade de vida da população (BRASIL, 2015; CFF, 2015; GUSMÃO; MION-JR, 2006; MORAES; ROLIM; COSTA, 2009; OPAS, 2002; STORPIRTIS et al., 2011; VIEIRA, 2007).

Figura 2 - Ações para prática da atenção farmacêutica.



Fonte – CFF, 2013b, 2013a; CORRER; OTUKI, 2011; OPAS, 2002; STORPIRTIS et al., 2011.

A atenção farmacêutica se trata da interação direta entre farmacêutico e usuário, onde o profissional farmacêutico incentiva e conscientiza quanto a compreensão do paciente a respeito da magnitude da realização racional do tratamento. Compreende ainda em avaliar a segurança e a eficácia do tratamento para determinado paciente, levando em conta seu quadro clínico, histórico pessoal e familiar de doenças, uso de outros medicamentos, gravidez, lactação e idade. E ainda, ter conhecimento científico acerca do tratamento, para realizar orientações ao paciente quanto ao modo de usar, eventos adversos, mecanismo de ação e precauções, e ainda conscientizá-lo quanto a adoção de hábitos de vida saudáveis, definindo objetivos, para que assim o sucesso terapêutico seja alcançado (CORRER; OTUKI, 2011; OPAS, 2002; RANG; DALE, 2011; STORPIRTIS et al., 2011).

A atuação do farmacêutico voltada a pacientes que sofrem do distúrbio da obesidade compreende, além de avaliar o tratamento e orientar o paciente, em promover e introduzir hábitos de vida saudáveis no cotidiano do paciente, vez que o farmacêutico é o profissional da saúde mais acessível à população, sendo assim é imprescindível que o mesmo crie um vínculo com o paciente, fortalecendo a confiança que o mesmo tem com o profissional da saúde, tornando assim o tratamento promissor (BORSATO et al., 2008; BRASIL., 2015; OPAS, 2002).

A obesidade, por se tratar de um problema de saúde pública, responsável por muitos casos de morbimortalidade, necessita que profissionais da saúde dotem um maior número de opções farmacoterapêuticas, afim de acabar, ou ao menos reduzir os casos alarmantes do distúrbio. Periodicamente novos fármacos são estudados e lançados para as mais diversas doenças e muitas vezes estes possuem aplicações fora do previsto, assim chamados *off-label*. A dulaglutida, como proposta nesta revisão, será avaliada quanto sua segurança e eficácia para aplicação *off-label* no tratamento da obesidade e redução do sobrepeso. E, por se tratar de um fármaco atualmente novo, com eficazes mecanismos de ação que envolvem a perda de peso e efeitos colaterais menos graves comparados aos anorexígenos, se faz necessário estudar sua

aplicação *off-label*, para assim enriquecer o arsenal terapêutico que profissionais da saúde possuem para combater o distúrbio.

Serão avaliados, por meio de revisão bibliográfica os benefícios da prática da atenção farmacêutica, a segurança e a eficácia do uso *off-label* de dulaglutida no tratamento do sobrepeso e da obesidade, ressaltando os benefícios deste tratamento comparado a terapia com anorexígenos.

MÉTODOS

O presente trabalho, através de uma revisão de literatura narrativa, foi sintetizado a partir de pesquisa em livros específicos e autores renomados no assunto. A pesquisa informatizada foi sucedida através das bases de dados Google Acadêmico, Scielo e Pubmed. No Quadro 1 estão descritas as combinações utilizadas para a localização dos artigos.

Quadro 1 - Termos utilizados para a localização de artigos para a síntese deste trabalho de revisão de literatura. Foram combinados os termos da primeira coluna com os da segunda.

Termos	Combinações
Obesidade	Fatores de risco; etiologia; complicações; tratamentos.
Dulaglutida	Perda de peso; farmacocinética; farmacodinâmica; eficácia e segurança; efeitos colaterais e contraindicações.
Atenção Farmacêutica	Obesidade; uso racional de medicamentos; PRM e RNM; protocolo clínico.
Off-label	Necessidade; segurança; riscos.

Fonte: Elaboração própria.

Após atingir uma quantidade significativa de artigos, foram elegidos aqueles plausíveis ao tema deste trabalho e publicados a partir do ano de 2000, antepondo os publicados a partir de 2010, nos idiomas português, inglês, francês e espanhol.

RESULTADOS

A prática da atenção farmacêutica no acompanhamento farmacológico resulta em melhoria na qualidade de vida da população e gera benefícios ao sistema de saúde do país segundo os autores Aspden et al., (2007); BRASIL, (2015); CFF, (2008, 2013b, 2013a); Correr; Otuki, (2011); OPAS, (2002); Prata et al., (2012); Reis, (2010); Vieira, (2007).

Foi possível observar que em todos os estudos houveram mudanças no peso corporal, contudo, foi constatado no estudo do autor Skrivaneck et al., (2014) uma maior perda de peso, variando entre -3,70 kg a -5,30 kg com dulaglutida 3mg. O ganho de peso foi brando, e mais observado em doses menores de dulaglutida (Tabela 1).

Tabela 1 - Índice de perda de peso (kg) da administração de dulaglutida em monoterapia ou combinada com hipoglicemiantes orais ou insulina.

Autores	Dulaglutida 0,25 mg	Dulaglutida 0,5 mg	Dulaglutida 0,75 mg	Dulaglutida 1 mg	Dulaglutida 1,5 mg	Dulaglutida 2 mg	Dulaglutida 3 mg
WYSHAM et al., 2014*			0,29 à -0,20		0,29 à -1,30		
GIORGINO et al., 2015*			0,24 à -1,33		0,24 à -1,87		
UMPIERREZ et al., 2014*			0,24 à -1,36		0,24 à -2,29		
BLONDE et al., 2015*			0,71 à -0,35		-0,34 à -1,40		
SKRIVANEK et al., 2014*	-0,35 à -1,53	-0,86 à -2,04	-0,33 à -1,47	-1,34 à -2,75	-1,74 à -2,68	-1,78 à -3,20	-3,70 à -5,30
DUNGAN et al., 2014*					-2,90		
TUTTLE et al., 2018*			-1,6 à -2,0		-2,40 à -3,0		
DUNGAN et al., 2016**					-0,91		
POZZILLI et al., 2017***					0,30 à -1,91		

Fontes: BLONDE et al., 2015; DUNGAN et al., 2014, 2016; GIORGINO et al., 2015; POZZILLI et al., 2017; SKRIVANEK et al., 2014; TUTTLE et al., 2018; UMPIERREZ et al., 2014; WYSHAM et al., 2014.

*26 semanas **24 semanas ***28 semanas

No quadro 2 estão descritas as reações adversas mais frequentes ocasionadas pela administração de dulaglutida avaliadas nos estudos.

Quadro 2- Reações adversas mais frequentes pela administração de dulaglutida.

Reações Adversas Mais Frequentes	
<i>TGI</i>	Náusea, vomito e diarreia (leve a moderada).
<i>Pâncreas</i>	Aumento de enzimas pancreáticas (amilase e lipase).
<i>S. Cardiovascular</i>	Leve aumento da frequência cardíaca (1-3 bpm).
<i>S. Imunológico</i>	Raros casos de infecções.
<i>Metabolismo</i>	Hipoglicemia leve a moderada.
<i>Mortes</i>	6 problemas cardíacos; 1 sepse.

Fonte: BLONDE et al., 2015; DUNGAN et al., 2014, 2016; GIORGINO et al., 2015; POZZILLI et al., 2017; SKRIVANEK et al., 2014; TUTTLE et al., 2018; UMPIERREZ et al., 2014; WYSHAM et al., 2014.

Estão descritas na tabela 2 as notificações de reações adversas pelo uso de anorexígenos, publicada pela Anvisa em 2011.

Tabela 1 – Notificações e tipos de reações adversas dos anorexígenos no Brasil.

Medicamento	Nº de Notificações de Reações Adversas	Tipos de Reações Adversas
Anfepramona*	341	16% graves; 48% SNC; 15,8% inefetividade.
Femproporex	662	38% graves; 37% SNC; 10% inefetividade; 1 óbito.
Mazindol	88 notificações com 111 reações adversas	32% graves; 28% TGI; 9% inefetividade.
Sibutramina*	163	20% sistema cardiovascular; 37,5% SNC; 3% inefetividade.

Fonte: BRASIL, 2011; NACCARATO; LAGO, 2014.

* Mais utilizados.

DISCUSSÃO

Os autores citados acerca da atenção farmacêutica corroboram entre si a respeito dos ganhos pela sociedade e pelo sistema de saúde. Redução de problemas relacionados à medicamentos e dos gastos com saúde pública são resultados constantemente observados nos estudos pela implantação da atenção farmacêutica, com constante melhora na qualidade de vida dos pacientes. As resoluções 499 de 2008, 585 e 586 de 2013 e a lei nº 13.021 de 2014 regulamentam a atuação clínica do farmacêutico e a prática de serviços farmacêuticos, os quais envolvem a prestação da atenção farmacêutica (ASPDEN et al., 2007; BRASIL, 2015; CFF, 2008, 2013b, 2013a; CORRER; OTUKI, 2011; OPAS, 2002; PRATA et al., 2012; REIS, 2010; VIEIRA, 2007).

Os resultados de eficácia obtidos consolidam a viabilidade da aplicação de dulaglutida na terapêutica da obesidade e sobrepeso, promovendo a redução do peso corporal. Nota-se que quanto maior a dose de GLP-1, mais elevadas são as taxas de perda de peso. Segundo GOODMAN; GILMAN'S (2011) a perda de peso se dá pela ativação dos neurônios anorexígenos e consequente supressão do apetite pela administração de dulaglutida. De acordo com avaliações do EPAR - RELATÓRIO PÚBLICO EUROPEU DE AVALIAÇÃO (2014), os benefícios do Trulicity® (dulaglutida) se mantem durante o tratamento a longo prazo (BLONDE et al., 2015; DUNGAN et al., 2014, 2016; GIORGINO et al., 2015; POZZILLI et al., 2017; SKRIVANEK et al., 2014; TUTTLE et al., 2018; UMPIERREZ et al., 2014; WYSHAM et al., 2014).

As reações adversas mais frequentes foram de intensidade leve a moderada, sendo transitória, isto é, desaparecendo com as administrações subsequentes do medicamento. Os eventos adversos estavam relacionados ao sistema gastrointestinal, como náusea, vômito e diarreia, ao sistema cardiovascular, apresentando leve aumento da frequência cardíaca (1-3 bpm). Ocorreram quadros de hipoglicemia, no geral, de intensidade leve a moderada, e raros casos de hipoglicemia grave, porém associada ao uso de outros hipoglicemiantes, logo que, segundo Conceição; Silva; Barbosa (2017) a redução nos níveis de glicose pela dulaglutida é dependente e proporcional as taxas de hiperglicemia. Houveram casos de infecções e uma morte por sepse com dulaglutida, no entanto, com menor frequência. A dulaglutida promove aumento das enzimas pancreáticas, contudo não houveram episódios de pancreatite ou câncer pancreático relacionados ao fármaco, mesmo em doses elevadas. É muito frequente a ocorrência

do aumento da frequência cardíaca, e, ao total dos nove estudos, seis mortes por complicações cardíacas foram observadas (BLONDE et al., 2015; DUNGAN et al., 2014, 2016; GIORGINO et al., 2015; POZZILLI et al., 2017; SKRIVANEK et al., 2014; TUTTLE et al., 2018; UMPIERREZ et al., 2014; WYSHAM et al., 2014).

A dulaglutida não deve ser utilizada em pacientes com complicações cardíacas, histórico individual ou familiar de pancreatite. Não existem estudos conclusivos a respeito da aplicação de dulaglutida em mulheres grávidas ou lactantes, e pessoas menores de 18 anos, por isso também não é recomendada sua utilização nesses pacientes. A dulaglutida pode comprometer a eficácia de medicamentos de rápida absorção, por isso não deve ser utilizada concomitantemente à eles (BLONDE et al., 2015; DUNGAN et al., 2014, 2016; GIORGINO et al., 2015; POZZILLI et al., 2017; SKRIVANEK et al., 2014; TUTTLE et al., 2018; UMPIERREZ et al., 2014; WYSHAM et al., 2014).

Os eventos adversos de dulaglutida, no geral, são transitórios, de intensidade leve a moderada, em contrapartida, a terapia com fármacos anorexígenos ocasiona quantidades relevantes de eventos adversos graves, no SNC, no sistema cardiovascular e até casos de inefetividade, portanto, a dulaglutida se sobressai acerca da segurança quando comparada a terapia com fármacos anorexígenos. Segundo Naccarato; Lago (2014), os anorexígenos mais utilizados no Brasil são a anfepramona e a sibutramina, as quais possuem segurança e eficácia a longo prazo questionáveis (BRASIL, 2011).

Os critérios de elegibilidade dos pacientes para os nove estudos foram, no geral, pacientes maiores de 18 anos, com IMC acima de 25kg/m² e HbA1c descompensada. Os resultados obtidos nos estudos com dulaglutida, no geral, tiveram duração de 26 semanas podendo chegar a 104 semanas. O resultados se mantiveram estáveis em todos os desfechos dos estudos, não havendo alteração significativa de uma semana para outra (BLONDE et al., 2015; DUNGAN et al., 2014, 2016; GIORGINO et al., 2015; POZZILLI et al., 2017; SKRIVANEK et al., 2014; TUTTLE et al., 2018; UMPIERREZ et al., 2014; WYSHAM et al., 2014).

CONCLUSÃO

A dulaglutida é um fármaco que aponta eficácia no tratamento do distúrbio da obesidade, uma vez que apresenta redução significativa de peso corporal. Além disso, comparado aos efeitos adversos dos fármacos anorexígenos é possível constatar que a dulaglutida apresenta menor probabilidade de desenvolvimento de fatores de risco.

A contribuição do farmacêutico à pacientes obesos sob terapia de dulaglutida ocorre através das ações de educação em saúde, dispensação ativa, acompanhamento e gestão da farmacoterapia, com propósito de reduzir o uso indevido de medicamentos inibidores do apetite. É indispensável que o farmacêutico busque fontes fidedignas para justificar aplicação *off-label* de dulaglutida à pacientes acima do peso, considerando suas comorbidades, possíveis interações medicamentosas com outras classes farmacológicas e as contraindicações do tratamento, objetivando reduzir ao máximo a possibilidade de PRMs, racionalizando assim a terapia medicamentosa. Desta forma, o farmacêutico, através da atenção farmacêutica, incentiva o uso seguro e eficaz de medicamentos, promovendo a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Para manter a prática ativa, o farmacêutico deve estar em busca constante pelo conhecimento afim de manter-se atualizado, sensibilizar-se acerca da magnitude da saúde e assim, com pequenas atitudes o profissional farmacêutico vai continuar retomando seu espaço na equipe de cuidado direto ao paciente, contribuindo com a saúde da população.

REFERÊNCIAS

- ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**, v. 4, 2016.
- AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dulaglutida (Trulicity®). **Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad**, n. 2, p. 1–6, 2016.
- ALVAREZ-LEITE, J. I.; SOARES, F. L. P.; TEIXEIRA, L. G. Controle Neuroendócrino da Saciedade. In: **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. [s.l.] Editora Edgard Blücher, 2016. p. 389–410.
- ASPDEN, P. et al. **Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series**. [s.l.: s.n.]. 2007.
- BLONDE, L. et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. **The Lancet**, v. 385, n. 9982, p. 2057–2066, maio 2015.
- BORSATO, D. M. et al. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DA OBESIDADE. **Biblioteca digital de periódicos**, v. 9, n. 1, p. 33–37, mar. 2008.
- BRASIL. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica. Caderno 1: Serviços Farmacêuticos na Atenção Básica à Saúde. **Ministério da Saúde**, 2015.
- BRASIL. **Avaliação de Eficácia e Segurança dos medicamentos Inibidores do Apetite**, 2011. (Nota técnica).
- BRASIL. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica. In: **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. [s.l.: s.n.]. p. 305 p. 2015.
- CFF. RESOLUÇÃO nº 499 de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a prestação de serviços farmacêuticos, em farmácias e drogarias, e dá outras providências. **Conselho Federal de Farmácia**, 2008.
- CFF. Resolução nº 586 de 29 de Agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Conselho Federal de Farmácia**, 2013b.
- CFF. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013 - Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Conselho Federal de Farmácia**, 2013a.
- CFF. **Curso online: prescrição farmacêutica no manejo de problemas de saúde autolimitados: módulo 2: habilidades de comunicação do farmacêutico**. Brasília: [s.n.]. 2015.
- CHACRA, A. R. Efeito fisiológico das incretinas —. **Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine**, 2006.
- CONCEIÇÃO, R. A. DA; SILVA, P. N. DA; BARBOSA, M. L. C. Drugs for the Treatment of Type II Diabetes: A Visit to the Past and a Look to the Future. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 514–534, 2017.
- CONITEC. **Use off label: erro ou necessidade?** **Revista de Saude Publica**. São Paulo: [s.n.]. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026>.
- CORRER, C. J.; OTUKI, M. F. Método Clínico De Atenção Farmacêutica. **Revista do Instituto Paulista de Geriatria e Gerontologia (IPGG)**, p. 1–22, 2011.
- DUNGAN, K. M. et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 384, n. 9951, p. 1349–1357, out. 2014.
- DUNGAN, K. M. et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 5, p. 475–482,

maio 2016.

ELI LILLY. Trulicity. 2015, p. 1–15.

ELI LILLY. **La ficha técnica de dulaglutida (Trulicity ®) se amplía para incluir su uso en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal grave.** Madrid: [s.n.]. 2018.

EPAR - RELATÓRIO PÚBLICO EUROPEU DE AVALIAÇÃO. Trulicity. **European Medicines Agency**, v. 44, p. 1–3, 2014.

GAZARIAN, M. et al. ff-label use of medicines: Consensus recommendations for evaluating appropriateness. **Medical Journal of Australia**, v. 185, n. 10, 2006.

GIORGINO, F. et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimpiride (AWARD-2). **Diabetes Care**, v. 38, n. 12, p. 2241–2249, dez. 2015.

GÓMEZ-HUELGAS, R. et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. **Nefrologia**, v. 34, n. 1, p. 34–45, 2014.

GOODMAN;GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. [s.l: s.n.]. v. 12. 2011.

GUSMÃO, J. L.; MION-JR, D. Adesão ao tratamento – conceitos. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 23–25, 2006.

LOGHIN, C. et al. FARMACOCINÉTICA DE DULAGLUTIDA UMA VEZ POR SEMANA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS. In: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Curitiba: [s.n.]. v. 58p. 81. 2014.

LUND, A.; KNOP, F. K.; VILSBØLL, T. **Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: Differences and similarities****European Journal of Internal Medicine**, 2014.

MARQUES-LOPES, I. et al. Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327–338, 2004.

MEIER, J. J. et al. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: Therapeutic perspectives. **European Journal of Pharmacology**, v. 440, n. 2–3, p. 269–279, 2002.

MORAES, A. B. A. DE; ROLIM, G. S.; COSTA, A. L. J. O processo de adesão numa perspectiva analítico comportamental. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 11, n. 2, p. 329–345, 2009.

NACCARATO, M. C.; LAGO, E. M. DE O. Uso Dos Anorexígenos Anfepramona E Sibutramina: Benefício Ou Prejuízo À Saúde? **Revista Saúde - UNG**, v. 8, n. 1–2, p. 66–72, 2014.

OMS. **Estratégia global em alimentação saudável, atividade física e saúde**Genebra, 2004.

OPAS. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta**.Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2002.

POZZILLI, P. M. et al. A placebo-controlled, randomised trial of the addition of once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 19, n. 7, p. 3–20, 2017.

PRATA, P. B. DE A. et al. Atenção farmacêutica e a humanização da assistência: Lições aprendidas na promoção da adesão de usuários aos cuidados terapêuticos nas condições crônicas. **Mundo da Saude**, v. 36, n. 3, p. 526–530, 2012.

PRATLEY, R. E. et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, 2018.

RAMOS, K. A.; JUNGES, F. O uso off label de medicamentos e a busca por evidências orientadoras de conduta: uma abordagem necessária. p. 145, 2001.

RANG; DALE. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: [s.n.]. 2011.

REIS, A. M. M. Atenção Farmacêutica e promoção do uso racional de medicamentos. **Universidade Federal do Ceará**, v. 1, n. 1, p. 1–17, 2010.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. [s.l: s.n.]. 2005.

SANT'ANNA, M. DE S. L. .; PRIORE, S. E.; FRANCESCHINI, S. DO C. C. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. **Transactions of Tianjin University**, v. 27, n. 3, p. 7, 2008.

SCHÉEN, A. J. Le médicament du mois Le dulaglutide (Trulicity®) : Nouvel agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 en injection hebdomadaire pour traiter le diabète de type 2. **Revue Medicale de Liege**, v. 71, n. 3, p. 154–160, 2016.

SKRIVANEK, Z. et al. Dose-finding results in an adaptive, seamless, randomized trial of once-weekly dulaglutide combined with metformin in type 2 diabetes patients (AWARD-5). **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, n. 8, p. 1–9, 2014.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. [s.l.] Guanabara Koogan, 2011.

SUPLICY, H. D. L. **Estudo Comparativo de cinco drogas de ação central no tratamento da obesidade**. [s.l: s.n.]. 2014.

TUTTLE, K. R. et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 8, p. 605–617, ago. 2018.

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, ago. 2014.

VERRENGIA, E. C.; KINOSHITA, S. A. T.; AMADEI, J. L. Medicamentos Fitoterápicos no Tratamento da Obesidade. **Uniciências**, v. v. 17, p. 53–58, 2013.

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 213–220, mar. 2007.

WYSHAM, C. et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Added on to Pioglitazone and Metformin Versus Exenatide in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-1). **Diabetes Care**, v. 37, n. 8, p. 5–28, 2014.