



INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

INCIDENCE OF ACUTE PANCREATITIS FROM GLP-1 RECEPTOR AGONISTS USAGE

INCIDENCIA DE PANCREATITIS AGUDA DEBIDO AL USO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1

Vitor Fernando Silva¹, Jonas Aguiar de Lima¹, Ana Gabriela Bonfim¹, Larissa Prado Valerio², Hayla Prado Valerio¹

e595669

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i9.5669>

PUBLICADO: 09/2024

RESUMO

Incretinas são hormônios reguladores do apetite secretados pelo intestino em resposta à ingestão de alimentos. O peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) é um exemplo, com ação de aumentar a liberação de insulina e diminuir a liberação de glucagon. Os miméticos do GLP-1, como a Liraglutida ou Semaglutida, vêm sendo usados para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, recentemente, para o tratamento de casos de obesidade. No entanto, há uma preocupação com seu uso devido ao risco de efeitos colaterais preocupantes, como a pancreatite aguda. Objetivos: avaliar a incidência de casos de pancreatite aguda devido ao uso de medicamentos análogos do GLP-1. Materiais e métodos: Trata-se de uma revisão integrativa, em que a questão norteadora foi “Os análogos do GLP-1 podem levar ao desenvolvimento de quadros de pancreatite aguda?”. A busca pelos artigos ocorreu na base de dados PubMed a partir dos termos “*Glucagon-like peptide*”, “*pancreatitis*”, “*treatment*” e “*GLP-1 analogs*”, combinados entre si pelo operador booleano AND. Resultados e discussão: Os resultados demonstraram que os análogos do GLP-1 tem um baixo potencial em levar ao desenvolvimento de pancreatite aguda. Dentre os artigos que encontraram essa correlação, alguns fatores, como determinadas patologias prévias dos pacientes, podem ter sido um fator confundidor, tendo em vista que estes pacientes por si só já teriam uma predisposição para desenvolver pancreatite aguda. Conclusão: É sugerido que alguns agonistas têm um risco muito baixo de desenvolver pancreatite, e os fatores de risco individuais para pancreatite devem ser levados em consideração ao se prescrever tal medicamento.

PALAVRAS-CHAVE: Pancreatite. Incretinas. Peptídeo Semelhante Ao Glucagon.

ABSTRACT

Incretins are appetite-regulating hormones secreted by the intestine in response to food intake. Glucagon-like peptide (GLP-1) is an example, with the action of increasing insulin release and decreasing glucagon release. GLP-1 mimetics, such as Liraglutide or Semaglutide, have been used to treat type 2 diabetes mellitus and, recently, to treat obesity. However, there is concern about their use due to concerns about potential side effects, including acute pancreatitis. Objectives: to evaluate the incidence of acute pancreatitis cases due to the use of GLP-1 analogue drugs. Materials and methods: This is an integrative review, in which the guiding question was “Can GLP-1 analogues lead to the development of acute pancreatitis?”. The search for articles was carried out in the PubMed database using the terms “Glucagon-like peptide”, “pancreatitis”, “treatment” and “GLP-1 analogs”, combined with each other by the Boolean operator AND. Results and discussion: The results demonstrated that GLP-1 analogs have a low potential to lead to the development of acute pancreatitis. Among the articles that found this correlation, some factors, such as certain previous pathologies of the patients, may have been a confounding factor, considering that these patients would already have a predisposition to develop acute pancreatitis. Conclusion: It is suggested that

¹ Graduando(a) do Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Velano - UNIFENAS - CAMPUS ALFENAS.

² Universidade José do Rosário Velano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

some agonists have a very low risk of developing pancreatitis, and individual risk factors for pancreatitis should be taken into account when prescribing such medication.

KEYWORDS: *Pancreatitis. Incretins. Glucagon-Like Peptide-1.*

RESUMEN

Las incretinas son hormonas reguladoras del apetito secretadas por el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. El péptido similar al glucagón (GLP-1) es un ejemplo, con la acción de aumentar la liberación de insulina y disminuir la liberación de glucagón. Los miméticos de GLP-1, como la liraglutida o la semaglutida, se han utilizado para tratar la diabetes mellitus tipo 2 y, recientemente, para tratar casos de obesidad. Sin embargo, existe preocupación sobre su uso debido al riesgo de efectos secundarios preocupantes como la pancreatitis aguda. Objetivos: evaluar la incidencia de casos de pancreatitis aguda por el uso de medicamentos análogos del GLP-1. Materiales y métodos: Esta es una revisión integradora, en la que la pregunta orientadora fue “¿Pueden los análogos del GLP-1 conducir al desarrollo de pancreatitis aguda?”. La búsqueda de artículos se realizó en la base de datos PubMed a partir de los términos “péptido similar al glucagón”, “pancreatitis”, “tratamiento” y “análogos de GLP-1”, combinados entre sí mediante el operador booleano AND. Resultados y discusión: Los resultados demostraron que los análogos de GLP-1 tienen un bajo potencial para conducir al desarrollo de pancreatitis aguda. Entre los artículos que encontraron esta correlación, algunos factores, como ciertas patologías previas de los pacientes, pueden haber sido un factor de confusión, considerando que estos pacientes por sí solos ya tendrían predisposición a desarrollar pancreatitis aguda. Conclusión: Se sugiere que algunos agonistas tienen un riesgo muy bajo de desarrollar pancreatitis y se deben tener en cuenta los factores de riesgo individuales de pancreatitis al prescribir dichos medicamentos.

PALABRAS CLAVE: *Pancreatitis. Incretinas. Péptido Similar Al Glucagón.*

INTRODUÇÃO

As incretinas são hormônios que desempenham um papel fundamental na regulação do apetite. Atualmente, é conhecido que elas são produzidas e liberadas pelo trato digestório em resposta à estimulação de nutrientes na parede intestinal. A principal incretina é o GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*), secretada pelas células L no íleo e cólon, e o GIP (*Gastric inhibitory polypeptide*), secretado pelas células K no duodeno e jejuno. Os fármacos que mimetizam a ação das incretinas vem sendo utilizados nos últimos anos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tendo em vista os efeitos benéficos comprovados nas células beta pancreáticas, ao estimular a proliferação, regeneração e neogênese dessas células (Nauck *et al.*, 2021).

O GLP-1 age através de seu receptor para estimular a secreção de insulina e inibir a liberação de glucagon. Análogos do GLP-1 como Liraglutida e Semaglutide têm ações terapêuticas sustentadas devido à resistência à degradação pela enzima DPP-4 (*dipeptidil peptidase 4*), permitindo efeitos prolongados. O receptor de GLP-1 é abundantemente expresso em vários tecidos, exercendo efeitos antidiabéticos além do pâncreas, incluindo retardo do esvaziamento gástrico, saciedade aumentada e ações citoprotetoras em células beta. O GLP-1 ativa uma cascata de sinalização envolvendo as vias cAMP, PKA e EPAC. Estas vias levam à secreção rápida de insulina e efeitos tardios na expressão gênica e no metabolismo celular, destacando os diversos papéis de GLP-1 em múltiplos tecidos (Holst; Gasbjerg; Rosenkilde, 2021).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

Preocupações foram levantadas em relação a uma possível associação entre o tratamento com agonistas do receptor GLP-1 e inflamação pancreática, bem como a pancreatite. Nesse contexto, evidências provenientes de estudos em animais indicaram um efeito potencialmente prejudicial dessas drogas no tecido pancreático. Exemplificando, a administração de exenatida por 10 semanas em ratos machos resultou em dano pancreático crônico em 30% dos animais, caracterizado por picnose de células acinares, aumento de vacúolos citoplasmáticos, alargamento da lacuna celular e infiltração de células inflamatórias no tecido pancreático (Patoulias *et al.*, 2024; Pedrosa *et al.*, 2022).

Relatos de pancreatite aguda no pós comercialização dos análogos do GLP-1 em pacientes tratados com exenatida foram notificados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos (FDAERS) do FDA desde 2005. As análises desse banco de dados identificaram um risco aumentado de pancreatite aguda associada ao uso de exenatida. No entanto, subsequentes estudos observacionais longitudinais não corroboraram tais achados. Os relatos de casos pós-comercialização resultaram em uma atualização da rotulagem do produto Exenatida, conforme solicitado pela FDA. Além disso, a pancreatite aguda também foi relatada em ensaios clínicos randomizados e controlados envolvendo a Liraglutida (Nauck; Friedrich, 2013).

Tendo em vista a gravidade do quadro da pancreatite aguda causada pelo uso de agonistas do receptor GLP-1, este estudo visa avaliar a incidência deste fato para tornar a população médica e leiga atenta às necessidades de cuidado com o uso de tais medicamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa sobre a incidência de pancreatite aguda devido ao uso de agonistas do receptor de GLP-1. A revisão integrativa de literatura é uma metodologia que tem como objetivo sumarizar resultados adquiridos em consultas sobre um tema, de maneira abrangente, organizada e sistemática. É designada integrativa porque concede informações mais ampliadas sobre um assunto/problema, estabelecendo, assim, um corpo de conhecimento. Deste modo, o revisor/pesquisador pode formular uma revisão integrativa com diversas finalidades, podendo ser norteadas para a designação de conceitos, revisão de teorias ou investigação metodológica dos estudos incluídos de um assunto particular. Esse esquema comporta a inclusão síncrona de pesquisa quase-experimental e experimental, combinando dados de bibliografia teórica e empírica, viabilizando compreensão mais integral do tema de interesse. A variedade na composição da amostra da revisão integrativa em soma com a diversidade de destinações desse método promove como resultado um panorama global de conceitos relevantes, de teorias ou dilemas relativos ao cuidado na saúde, relevantes para a medicina (Ercole; Melo; Alcoforado, 2014).

Para a construção da revisão integrativa foram seguidos os seis passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura;



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Mendes; Silveira; Galvão, 2008) A pergunta norteadora definida foi: “Agonistas do receptor de GLP-1 são capazes de induzir pancreatite aguda?” (De Sousa *et al.*, 2017)

Com a finalidade de responder à pergunta definida, a coleta de dados ocorreu nos meses de junho e julho de 2024, por dois juízes independentes, sendo as discordâncias resolvidas por um terceiro avaliador, na base de dados PubMed. Para a busca dos artigos utilizaram-se os descritores “*Glucagon-like peptide*”, “*pancreatitis*” e “*GLP-1 analogs*”, combinadas entre si pelos operadores booleanos *AND* e *OR*. A delimitação do recorte temporal da pesquisa teve início no ano de 2012. Por se tratar de um estudo com limite temporal definido, optou-se por restringir a busca até junho de 2024. Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: estudos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, editoriais, documentos ministeriais, monografias, relatos técnicos, capítulos de livro, teses, dissertações e artigos duplicados. Eliminados estudos com resultados inconclusivos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identificação dos artigos aconteceu inicialmente por ordem cronológica, iniciando a partir das publicações feitas em 2012 e finalizadas em julho de 2024. Havendo identificação por autores, base de dados, objetivo do estudo, características metodológicas, autores, ano, título do estudo, número de pacientes e conclusão. Aplicados todos os critérios, foram incluídos dez artigos para compor a revisão integrativa da literatura.

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar o desenvolvimento de pancreatite aguda induzida por fármacos. Entre os mecanismos sugeridos, destacam-se: constrição do ducto pancreático, efeitos citotóxicos e metabólicos, acúmulo de metabólitos tóxicos ou intermediários e reações de hipersensibilidade.

Os análogos de GLP-1, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, demonstraram também ser eficazes na promoção da perda de peso, levando à sua prescrição para pacientes adultos com obesidade ou sobrepeso. Exemplos destes medicamentos são a Liraglutida e a Semaglutida. No entanto, o uso irregular e muitas vezes ilegal desses análogos, com o objetivo principal de reduzir peso, tem se tornado uma preocupação crescente. Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso desses medicamentos são de natureza gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, constipação e dor abdominal, além de outros efeitos como a retinopatia, a pancreatite e até sintomas psiquiátricos (Moraes *et al.*, 2022).

Os estudos analisados mostraram resultados divergentes sobre a associação entre o uso de agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs) e o risco de pancreatite (Sivaram, 2013; Filippatos *et al.*, 2015; Zhao *et al.*, 2021). Alguns estudos indicam uma possível associação, enquanto outros não encontraram evidências significativas que suportem esta relação.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

Autor	Ano	Título	Pontos-chave
ZHAO, Xin <i>et al.</i>	2021	<i>GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects</i>	A relação entre os agonistas do receptor GLP-1 e pancreatite continua sendo um tópico de pesquisa e discussão em andamento. Enquanto alguns estudos levantaram preocupações, outros não encontraram uma associação significativa.
SINGH, Sonal <i>et al.</i>	2013	<i>Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study</i>	O tratamento com terapias baseadas em análogos do GLP-1 foi associado a maiores chances de hospitalização por pancreatite aguda.
KRISTENSEN, S. L. <i>et al.</i>	2019	<i>Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials</i>	Os resultados da metanálise mostraram que, em pacientes com diabetes tipo 2, os agonistas do receptor GLP-1 reduziram os desfechos cardiovasculares maiores (IAM, morte por causas cardíacas e AVC) e o risco de admissão hospitalar por insuficiência cardíaca. Esses benefícios foram obtidos sem um aumento no risco de hipoglicemia grave, efeitos adversos pancreáticos ou câncer de tireoide.
VETTER, Marion L <i>et al.</i>	2019	<i>Pancreatitis Incidence in the Exenatide BID, Exenatide QW, and Exenatide QW Suspension Development Programs: Pooled Analysis</i>	Neste estudo envolvendo 10.058 pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) provenientes de 35 ensaios clínicos no programa de desenvolvimento clínico de exenatida, foram relatados poucos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

		<i>of 35 Clinical Trials</i>	<p>casos de pancreatite.</p> <p>Não foi observada associação entre o tratamento com exenatida e um aumento de risco de pancreatite em comparação com placebo ou tratamentos ativos não baseados em incretina nesta população.</p>
SIVARAM, Subash C <i>et al.</i>	2013	<i>Glucagon-like peptide-1 based therapies: Effects beyond blood glucose control</i>	<p>Os análogos do GLP-1 podem estar associados a um ligeiro aumento no risco de pancreatite aguda, mas não há evidências de que esses medicamentos causem câncer pancreático em humanos.</p> <p>- É sugerido usar os análogos do GLP-1 com cautela em pacientes com risco de pancreatite, como aqueles com histórico de pancreatite, abuso de álcool ou hipertrigliceridemia grave.</p>
LULU, Liu <i>et al.</i>	2022	<i>Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database</i>	<p>Os análogos do GLP-1 foram significativamente associados a eventos adversos gastrointestinais, e a associação foi ainda atribuída a liraglutida, dulaglutida e semaglutida. Além disso, a semaglutida teve o maior risco de náusea, diarreia, vômito, constipação e pancreatite, enquanto a liraglutida teve o maior risco de dor abdominal superior.</p>
STEINBERG, William M. <i>et al.</i>	2017	<i>Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program</i>	<p>- O estudo concluiu que as elevações nos níveis das enzimas pancreáticas foram reversíveis, independentes da dose e não preditivas do início da pancreatite aguda, sugerindo que o tratamento com a liraglutida não causa diretamente pancreatite aguda em participantes com sobrepeso/obesidade e normoglicemia, pré-diabetes ou diabetes tipo 2.</p>
ELASHOFF, Michael <i>et al.</i>	2011	<i>Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With GlucagonLike Peptide-1-</i>	<p>- A terapia baseada em peptídeo semelhante ao glucagon-1, especificamente sitagliptina e</p>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

		<i>Based Therapies</i>	exenatida, foi associada a uma razão de chances 6 vezes maior para pancreatite em comparação com outras terapias, conforme indicado na análise do banco de dados FDA AERS.
FILIPPATOS, Theodosios D.; PANAGIOTOPOULOU, Thalia V. & ELISAF, Moses S.	2015	<i>Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists</i>	<p>O FDA e a EMA reavaliaram vários estudos envolvendo animais e pacientes tomando medicamentos à base de incretinas e concluíram que as preocupações sobre uma associação causal entre agonistas do receptor de GLP-1 e pancreatite não foram apoiadas pelos dados.</p> <p>- Embora nenhuma relação direta de causa e efeito tenha sido estabelecida entre agonistas do receptor GLP-1 e pancreatite, fatores como DM2 e hipertrigliceridemia são fatores de risco independentes para pancreatite, sugerindo a necessidade de cautela em pacientes com múltiplos fatores de risco.</p>
ALVES, Carlos; BATEL-MARQUES, Francisco e MACEDO, Ana F.	2012	<i>A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: Acute pancreatitis and cancer</i>	A conclusão extraída da meta-análise foi que as evidências atuais não apoiam um risco aumentado de pancreatite aguda ou câncer associado aos agonistas do GLP-1, destacando a necessidade de monitoramento contínuo desses eventos adversos raros em estudos futuros.

Vários estudos vêm sendo realizados para elucidar os efeitos adversos causados pelos medicamentos análogos do GLP-1. Um estudo de caso-controle de base populacional conduzido por Singh *et al.* 2013 mostrou que o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com o análogo do GLP-1 exenatida pode aumentar a chance de hospitalização por pancreatite aguda. Após o ajuste para fatores de confusão disponíveis e para o uso de cloridrato de metformina, o uso atual de terapias baseadas em GLP-1 em 30 dias (Odds ratio ajustada, 2,24 [IC 95%, 1,36-3,68]) e o uso recente nos últimos 30 dias e em menos de 2 anos (2,01 [1,37-3,18]) foram associados a chances significativamente maiores de pancreatite aguda em relação às chances em não usuários.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

Um estudo que fez a comparação entre vários análogos do GLP-1 - exenatida, liraglutida, dulaglutida, lixisenatida e semaglutida - e seus potenciais em induzir PA, mostrou que a liraglutida apresentou um risco significativamente aumentado de pancreatite, sendo o Risk Odds Ratio (ROR) de 32,67, com um intervalo de confiança de 95% entre 29,44–36,25, indicando uma forte associação entre o uso de liraglutida e pancreatite (Liu *et al.*, 2022). No estudo de Elashoff *et al.*, (2011), em que a base de dados de relatos de eventos adversos do FDA (*Food and Drug Administration*) foi analisada, foi encontrado que a exenatida estava associada a uma razão de chances 6 vezes maior para o relato de pancreatite quando comparada a outras terapias.

Uma metanálise incluindo 25 estudos utilizando a liraglutida e exenatida mostrou que nem a exenatida nem a liraglutida estavam associadas a um aumento do risco de pancreatite aguda (PA) quando comparadas ao *baseline*. Para o risco de câncer, a razão de chances (odds ratio) combinada foi de 0,86 (IC 95% 0,29-2,60) para exenatida e 1,35 (IC 95% 0,70-2,59) para liraglutida, indicando que não houve aumento significativo no risco de câncer com esses medicamentos. A conclusão da meta-análise foi que as evidências atuais não suportam a conclusão de que há um aumento do risco de pancreatite aguda ou câncer associado aos agonistas GLP-1, destacando a necessidade de monitoramento contínuo desses eventos adversos raros em estudos futuros (Alves; Marques; Macedo, 2012).

Outra metanálise realizada em 2019 por Kristensen *et al.* trouxe resultados demonstrando que os análogos do GLP-1 não traziam riscos para o desenvolvimento de pancreatite ou câncer pancreático. Das 27 publicações analisadas, sete ensaios, com um total combinado de 56.004 participantes, foram incluídos na metanálise: ELIXA (lixisenatida), LEADER (liraglutida), SUSTAIN-6 (semaglutida), EXSCEL (exenatida), Harmony Outcomes (albiglutida), REWIND (dulaglutida) e PIONEER 6 (semaglutida oral).

Com o objetivo de descrever os níveis de atividade da amilase e lipase e eventos de pancreatite aguda em 5.358 pacientes usando liraglutida 3.0 mg ou placebo por 56 semanas, o ensaio clínico randomizado realizado por Steinberg *et al.*, (2017) mostrou que a liraglutida 3.0 mg versus placebo foi associada com um aumento em média de 7% de amilase e 31% de lipase. Treze participantes desenvolveram pancreatite aguda, com 12 casos associados à liraglutida e um ao placebo. Cálculos biliares foram observados em 50% dos casos de pancreatite. Contudo, os níveis elevados de amilase e lipase antes do início da pancreatite aguda demonstraram baixo valor preditivo positivo, indicando sua limitada utilidade na predição da doença. O estudo revelou que a administração de liraglutida resultou em aumentos reversíveis e dose-dependentes na atividade da amilase e lipase, os quais não apresentaram valor preditivo significativo para o início da pancreatite aguda, exceto em situações suspeitas. A análise propôs que os agonistas do receptor GLP-1, como a liraglutida, podem predispor à formação de cálculos biliares ou exacerbar doença biliar preexistente, potencialmente aumentando o risco de pancreatite aguda em alguns pacientes.

Uma análise que reuniu 10.058 pacientes com diabetes tipo 2 em 35 ensaios clínicos utilizando o medicamento exenatida mostrou que poucos casos de pancreatite foram observados. O



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

tratamento com exenatida não aumentou o risco de pancreatite em comparação com placebo ou tratamentos não incretinomiméticos. Dos pacientes tratados com exenatida, 0,14% desenvolveram pancreatite, a maioria recuperando-se sem interromper o tratamento. Pacientes com história de doença biliar e aqueles em terapia com medicamentos conhecidos pelo risco de causar pancreatite foram mais propensos a desenvolvê-la (Veter *et al.*, 2019).

Em 2022, Liu e colaboradores analisaram dados obtidos do Sistema de Notificação de Eventos Adversos (FAERS) do FDA a respeito de eventos adversos gastrointestinais relacionados aos agonistas dos receptores do GLP-1. Foram obtidos dados do período de janeiro de 2018 a setembro de 2022, e foi visto que os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) demonstraram uma forte associação com eventos adversos gastrointestinais, sendo essa associação particularmente atribuída à liraglutida, dulaglutida e semaglutida. Especificamente, a semaglutida apresentou o maior risco para o desenvolvimento de náusea, diarreia, vômito, constipação e pancreatite, enquanto a liraglutida esteve associada a um risco elevado de dor abdominal superior.

Ainda que seja possível propor que existe o risco de desenvolvimento de pancreatite relacionado ao uso dos agonistas do GLP-1, esta relação continua sendo um tópico de pesquisas e discussões em andamento. Enquanto alguns estudos levantaram preocupações, muitos não encontraram uma associação significativa. Porém, muitos estudos apresentam limitações e fatores confundidores que geram a necessidade de maiores investigações. Os profissionais de saúde devem permanecer vigilantes e monitorar os pacientes quanto a quaisquer sinais de pancreatite durante o tratamento com os análogos do GLP-1.

CONSIDERAÇÕES

Com o amplo uso dos análogos do GLP-1 atualmente, preocupações acerca de possíveis efeitos adversos relacionados ao seu uso são cada vez maiores. Em relação ao desenvolvimento de pancreatite aguda relacionada ao uso desses medicamentos, alguns estudos encontraram uma associação positiva, outros, uma associação negativa. Porém, devido às limitações de alguns trabalhos, é sugerido que alguns agonistas do GLP-1 tem um risco muito baixo de desenvolver pancreatite, e os fatores de risco individuais para pancreatite devem ser levados em consideração ao se prescrever tal medicamento.

Estudos maiores são necessários para determinar uma ligação definitiva entre as terapias com análogos do GLP-1 e pancreatite, e o monitoramento a longo prazo é recomendado, especialmente em pacientes com fatores de risco para pancreatite, para garantir a segurança e a detecção precoce de quaisquer problemas potenciais.

REFERÊNCIAS

ALVES, Carlos; BATEL-MARQUES, Francisco; MACEDO, Ana F. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. **Diabetes research and clinical practice**, v. 98, n. 2, p. 271-284, 2012.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

DE SOUSA, Luís Manuel Mota et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista investigação em enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 17-26, 2017.

ELASHOFF, Michael et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. **Gastroenterology**, v. 141, n. 1, p. 150-156, 2011.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 09-11, 2014.

FILIPPATOS, Theodosios; PANAGIOTOPOULOU, Thalia & ELISAF, Moses. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. **Rev. diabetic studies**, v. 11, v. 3-4, p. 202-230, 2014.

HOLST, Juul Jens, GASBJERG, Laerk. Smidt, & ROSENKILDE, Mette Marie. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis. **Endocrinology**, v. 162, n. 7, 2021.

KRISTENSEN, Soren et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 7, n. 10, p. 776-785, 2019.

LIU, L. et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: A real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. **Front Endocrinol**, v. 13, p. 1-10, 2022.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

NAUCK Michael A.; FRIEDRICH, Nele. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? **Diabetes Care**, v. 36, p. 245-52, 2013.

NAUCK, Michael. A. et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. **Molecular metabolism**, v. 46, p. 101-102, 2021.

PATOULIAS, Dimitrius et al. Therapeutic Advances in Obesity: How Real-World Evidence Impacts Affordability Beyond Standard of Care. **Pragmatic and observational research**, v. 15, p. 139-149, 2024.

PEDROSA, Maurício Reis et al. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What Have We Achieved so Far? **Current atherosclerosis reports**, v. 24, n. 11, p. 867-884, 2022.

SINGH, Sonal et al. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. **JAMA Intern Med**, v. 173, n. 7, p. 534-9, 2013.

SIVARAMAN, S. C.; BARBER, T. M.; O'HARE, P.; RANDEVA, H. S. Glucagon-like peptide-1 based therapies: Effects beyond blood glucose control. **The British Journal of Diabetes & Vascular Disease**, v. 13, n. 5-6, p. 229-237, 2013.

STEINBERG, William M. et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. **Diabetes care**, v. 40, n. 7, p. 839-848, 2017.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INCIDÊNCIA DE PANCREATITE AGUDA DEVIDO AO USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1
Vitor Fernando Silva, Jonas Aguiar de Lima, Ana Gabriela Bonfim, Larissa Prado Valerio, Hayla Prado Valerio

VETTER, Marion L et al. Pancreatitis Incidence in the Exenatide BID, Exenatide QW, and Exenatide QW Suspension Development Programs: Pooled Analysis of 35 Clinical Trials. **Diabetes Ther**, v. 10, n. 4, p. 1249-1270, 2019.

ZHAO, Xin et al. "GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects." **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 1-19, 2021.