

PANCREATITE AGUDA EM USUÁRIOS DE AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1: REVISÃO NARRATIVA ORIENTADA POR CAUSALIDADE, MECANISMO BILIAR E DECISÃO CLÍNICAS

**ACUTE PANCREATITIS IN USERS OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: A
CAUSALITY-ORIENTED NARRATIVE REVIEW OF BILIARY MECHANISM AND
CLINICAL DECISION-MAKING**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 21/07/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/784414410](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/784414410)

Vítor Rocha Leitão¹

Sophya Amaral Neves Braga²

Henrique O de Almeida Rocha³

Douglas Trindade de Jesus dos Santos Santiago⁴

Gabriel Lima Lôla⁵

Iamy Iasmim Aniká dos Santos⁶

Sebastiana Brandão da Costa⁷

Anderson Marques dos Anjos⁸

Yasmim Mendes de Lacerda⁹

Duverpal Laurech Moncy Alpharol¹⁰

Paulo Victor Carvalho Barbosa¹¹

Eric Lins Soeiro¹²

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) consolidaram-se como terapias centrais no tratamento do diabetes tipo 2, da obesidade e do risco cardiometabólico, mas permanecem acompanhados por preocupação recorrente sobre pancreatite aguda. **Objetivo:** Analisar criticamente a associação entre agonistas de GLP-1 e pancreatite aguda, distinguindo toxicidade pancreática direta, fenômeno biliar mediado por perda ponderal e confundimento por risco metabólico basal. **Método:** Revisão narrativa baseada em ensaios clínicos randomizados, metanálises, coortes observacionais, estudos de farmacovigilância, revisões sobre pancreatite medicamentosa, diretrizes clínicas e textos de pesquisa previamente compilados pelo autor. **Resultados:** A evidência de ensaios clínicos não demonstra aumento consistente de pancreatite aguda; estudos observacionais sugerem, quando presente, aumento absoluto pequeno e concentrado no início do tratamento. Teoriza-se que parte do sinal pancreático seja indireta, mediada por doença biliar, perda de peso rápida e dismotilidade vesicular. **Conclusão:** A decisão clínica deve depender de diagnóstico rigoroso, exclusão sistemática de etiologias comuns e estratificação individual de risco, evitando tanto a banalização do evento quanto a suspensão indiscriminada da classe.

Palavras-chave: Agonistas do receptor GLP-1. Pancreatite aguda; Colelitíase; Farmacovigilância; Revisão narrativa.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have become central therapies for type 2 diabetes, obesity, and cardiometabolic risk reduction, but concerns about acute pancreatitis persist. **Objective:** To critically analyze the association between GLP-1 RAs and acute pancreatitis by differentiating direct

pancreatic toxicity, biliary-mediated mechanisms, and confounding by baseline metabolic risk. Method: Narrative review based on randomized clinical trials, meta-analyses, observational cohorts, pharmacovigilance studies, drug-induced pancreatitis reviews, clinical guidelines, and research notes previously compiled by the author. Results: Randomized trials do not show a consistent increase in acute pancreatitis; observational studies suggest, when present, a small absolute increase concentrated in early treatment. The most clinically useful hypothesis is that part of the pancreatic signal may be indirect, mediated by biliary disease, rapid weight loss, and gallbladder dysmotility. Conclusion: Clinical decisions should rely on rigorous diagnosis, systematic exclusion of common etiologies, and individualized risk stratification, avoiding both under-recognition of true pancreatitis and indiscriminate discontinuation of the drug class.

Keywords: GLP-1 receptor agonists; Acute pancreatitis; Cholelithiasis; Pharmacovigilance; Narrative review.

1. INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor GLP-1 modificaram de forma substancial o tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade porque combinam redução ponderal, melhora glicêmica e benefícios cardiometabólicos relevantes. Esse deslocamento terapêutico ampliou a exposição populacional à classe e, por consequência, tornou eventos gastrointestinais raros mais visíveis na prática clínica. Nesse cenário, a pancreatite aguda ocupa uma posição peculiar: é um desfecho potencialmente grave, mas também é uma doença multifatorial, frequente em pessoas com obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia, colelitíase e consumo de álcool, isto é, exatamente os

perfis nos quais esses fármacos são mais prescritos (ROSEN; INGELFINGER, 2026; TENNER *et al.*, 2024).

Por conseguinte, pergunta-se “*a pancreatite observada em usuários de agonistas de GLP-1 representa toxicidade pancreática direta, evento biliar precipitado por perda ponderal e dismotilidade vesicular?*”, associação confundida pelo risco metabólico basal ou combinação variável desses mecanismos. A distinção importa porque cada hipótese conduz a uma decisão distinta: evitar a classe, investigar a vesícula, reduzir velocidade de perda de peso, intensificar educação sobre sintomas ou apenas suspender o fármaco em casos confirmados e sem etiologia alternativa.

Essa revisão narrativa defende uma tese pragmática: a pancreatite aguda em usuários de agonistas de GLP-1 deve ser interpretada como evento raro, etiologicamente heterogêneo e causalmente difícil de atribuir ao medicamento sem investigação sistemática. A evidência randomizada reduz a probabilidade de uma toxicidade pancreática direta clinicamente expressiva, enquanto a associação mais consistente com doença biliar desloca a atenção para perda ponderal rápida, colelitíase, lama biliar e período inicial de tratamento (ABD EL AZIZ *et al.*, 2020; HE *et al.*, 2022; KOREN; KOREN, 2026).

Assim, o objetivo deste artigo é analisar a associação entre agonistas de GLP-1 e pancreatite aguda a partir de três eixos: força causal da evidência, plausibilidade fisiopatológica e aplicabilidade clínica para diagnóstico, estratificação de risco, manejo da dor abdominal e decisão sobre suspensão ou reintrodução terapêutica.

2. MÉTODO DA REVISÃO NARRATIVA

Trata-se de revisão narrativa, com síntese interpretativa orientada por relevância clínica e coerência causal. A revisão não pretende estimar efeito combinado por metanálise nem reproduzir protocolo PRISMA; em vez disso, organiza evidências de diferentes desenhos para responder a uma questão decisória: quando uma pancreatite aguda em usuário de agonista de GLP-1 deve ser atribuída ao fármaco e como essa atribuição deve modificar a conduta.

Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, metanálises de ensaios clínicos, estudos observacionais com comparadores ativos ou pareamento por escore de propensão, estudos de farmacovigilância, relatos de caso com critérios de causalidade, revisões sobre pancreatite medicamentosa, diretrizes de pancreatite aguda e recomendações perioperatórias sobre agonistas incretínicos. Os termos de busca que estruturam a revisão incluem: “GLP-1 receptor agonist”, “semaglutide”, “liraglutide”, “dulaglutide”, “exenatide”, “tirzepatide”, “acute pancreatitis”, “drug-induced pancreatitis”, “gallbladder disease”, “cholelithiasis”, “biliary pancreatitis”, “pharmacovigilance”, “dechallenge” e “rechallenge”.

A seleção narrativa favoreceu estudos capazes de esclarecer pelo menos um dos seguintes domínios: magnitude do risco, temporalidade, diferenças entre desenhos de estudo, confundimento por indicação, plausibilidade de mecanismo biliar, diagnóstico diferencial da dor abdominal e implicações práticas para suspensão, reintrodução ou substituição terapêutica. Relatos de caso foram considerados úteis apenas quando contribuíam para avaliação de temporalidade, exclusão de etiologias alternativas, dechallenge ou rechallenge; a simples coexistência temporal entre uso do fármaco e pancreatite não foi tratada como evidência causal forte.

Quadro 1. Contribuição e limitação dos principais desenhos de estudo na avaliação de pancreatite associada a agonistas de GLP-1

Desenho de estudo	Contribuição principal	Limitação crítica	Uso nesta revisão
Ensaio clínico randomizado	Reduzem confundimento e permitem comparação controlada entre intervenção e placebo ou comparador ativo.	Eventos raros, seguimento limitado e exclusão frequente de pacientes com pancreatite prévia ou enzimas elevadas.	Estimar se há sinal robusto de toxicidade direta em populações selecionadas.
Metanálises de ECRs	Aumentam poder para eventos incomuns e permitem síntese por classe.	Heterogeneidade de fármacos, doses, populações e definições de evento.	Avaliar consistência do risco pancreático e biliar.
Coortes observacionais	Representam mundo real e incluem pacientes de maior risco.	Confundimento por indicação, viés de detecção e codificação por CID.	Avaliar risco em populações clínicas heterogêneas.
Farmacovigilância	Detecta sinais precoces e eventos raros pós-comercialização.	Não estima incidência, sofre subnotificação e notificação estimulada.	Gerar hipóteses, não estabelecer causalidade.
Relatos de caso	Permitem análise detalhada de temporalidade e dechallenge.	Frequentemente não excluem causas biliares, álcool ou hipertrigliceridemia.	Contribuir apenas quando há investigação etiológica adequada.

Fonte: Elaboração própria, com base em Abd El Aziz *et al.* (2020), Wolfe *et al.* (2020), Fang *et al.* (2025) e nos textos de pesquisa anexados pelo autor.

3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A etapa inicial da análise causal é diagnóstica. Em usuários de agonistas de GLP-1, náusea, plenitude, vômitos, constipação e desconforto abdominal podem decorrer do próprio mecanismo terapêutico, sobretudo do retardo do esvaziamento gástrico. Portanto, sintomas gastrointestinais inespecíficos não equivalem a pancreatite aguda. Atribuir pancreatite ao fármaco sem preencher critérios diagnósticos aumenta falsos positivos, distorce farmacovigilância e pode retirar indevidamente uma terapia cardiometabólica efetiva.

O diagnóstico de pancreatite aguda deve se apoiar em pelo menos dois dos três critérios aceitos: dor abdominal típica, elevação de amilase ou lipase em pelo menos três vezes o limite superior da normalidade e achado de imagem compatível. A lipase é geralmente preferível à amilase, embora a interpretação laboratorial deva considerar hipertrigliceridemia, insuficiência renal, tempo de coleta e contexto clínico. Quando dor típica e lipase elevada estão presentes, a imagem pode não ser obrigatória para confirmar o diagnóstico inicial; porém, a ultrassonografia abdominal permanece relevante para avaliar etiologia biliar (MEDEROS; REBER; GIRGIS, 2021; BOXHOORN *et al.*, 2020; TENNER *et al.*, 2024).

Esse ponto tem consequência direta: o primeiro ramo decisório não é se o paciente usa semaglutida, liraglutida, dulaglutida, exenatida ou tirzepatida, mas se há pancreatite aguda confirmada. Em

seguida, devem ser investigadas causas comuns e modificáveis, especialmente colelitíase ou coledocolitíase, álcool, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, fármacos sabidamente associados a pancreatite, trauma, pancreatite pós-CPRE e causas estruturais ou autoimunes quando clinicamente indicadas (TENNER *et al.*, 2024).

Quadro 2. Diferenciação prática entre sintomas esperados da classe e suspeita de pancreatite aguda

Elemento clínico	Sintoma gastrointestinal esperado	Achado que aumenta suspeita de pancreatite
Dor	Desconforto leve, plenitude ou cólica inespecífica, frequentemente associado à alimentação.	Dor epigástrica intensa, contínua, persistente, com possível irradiação dorsal.
Sintomas associados	Náusea, constipação, diarreia ou vômitos leves durante escalonamento de dose.	Vômitos persistentes, febre, sinais sistêmicos, incapacidade de hidratação ou piora progressiva.
Laboratório	Amilase/lipase discretamente elevadas podem ocorrer sem pancreatite clínica.	Lipase ou amilase ≥ 3 vezes o limite superior associada a dor típica.
Imagem	Sem achado pancreático obrigatório.	Alterações compatíveis em TC, RM ou ultrassonografia, quando indicada.
Conduta inicial	Ajustar titulação, orientar dieta e reavaliar tolerabilidade.	Suspender temporariamente o GLP-1, confirmar diagnóstico e investigar etiologia.

Fonte: Elaboração própria, com base em Mederos, Reber e Girgis (2021), Boxhoorn *et al.* (2020), Tenner *et al.* (2024) e nos textos

anexados.

4. MAPA DA EVIDÊNCIA

A literatura sobre agonistas de GLP-1 e pancreatite parece contraditória porque combina desenhos que respondem a perguntas diferentes. Ensaios clínicos randomizados perguntam se a exposição aumenta o risco em populações selecionadas e monitoradas; coortes observacionais perguntam o que acontece em pacientes do mundo real; farmacovigilância pergunta se há sinal desproporcional de notificação; relatos de caso perguntam se uma sequência clínica individual é compatível com evento medicamentoso.

Metanálises de ensaios clínicos e estudos cardiovasculares de desfechos não demonstram aumento estatisticamente consistente de pancreatite aguda com agonistas de GLP-1. Abd El Aziz *et al.* (2020), ao avaliar estudos cardiovasculares com terapias incretínicas, não encontraram sinal robusto para pancreatite aguda em agonistas de GLP-1. Monami *et al.* (2017) também identificaram maior atenção a eventos biliares do que a pancreatite como toxicidade pancreática direta. Revisão sistemática mais recente indicou possível elevação discreta, mas sem significância quando estratificada por medicações de fundo, reforçando a fragilidade do sinal como efeito direto da classe (WEN *et al.*, 2025).

Por outro lado, dados observacionais podem mostrar aumento pequeno, transitório ou dependente de subgrupo. O problema é que obesidade, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, colelitíase, álcool, polifarmácia e maior vigilância clínica são simultaneamente fatores de risco para pancreatite e determinantes da prescrição de

agonistas de GLP-1. Por isso, estudos com controle inadequado de confundidores tendem a superestimar associação, enquanto coortes com comparadores ativos e pareamento robusto aproximam o risco de pancreatite daquele observado com outras terapias metabólicas (SINGH *et al.*, 2013; FANG *et al.*, 2025).

5. MAGNITUDE DO RISCO

A leitura clínica deve distinguir risco relativo de risco absoluto. Mesmo quando há elevação relativa discreta em estudos de mundo real, a frequência absoluta de pancreatite aguda permanece baixa. Portanto, o dado mais decisivo para prescrição não é apenas a presença de um hazard ratio acima de 1,0, mas o contexto: qual comparador foi usado, quais fatores biliares foram medidos, se houve exclusão de pancreatite prévia, qual foi a dose, qual foi a velocidade de perda ponderal e se o evento ocorreu no período inicial de tratamento.

Fang *et al.* (2025), em estudo com pacientes com diabetes tipo 2, observaram pequeno aumento de eventos biliares em usuários de agonistas de GLP-1 quando comparados a inibidores de SGLT2, mas não aumento correspondente de pancreatite aguda em comparação clinicamente relevante. Esse padrão é coerente com a metanálise de He *et al.* (2022), na qual a classe se associou a maior risco de doença biliar e vesicular, sobretudo em doses mais altas, uso mais prolongado e indicação para perda de peso. A consequência é que a prevenção racional deve mirar o eixo biliar e não o rastreamento indiscriminado de enzimas pancreáticas.

Tartaglia *et al.* (2025) relataram redução de mortalidade por todas as causas em usuários de agonistas de GLP-1 e pequeno aumento de

eventos pancreáticos, particularmente no início do tratamento. Essa simultaneidade exige interpretação assimétrica: o sinal de segurança merece vigilância, mas não anula automaticamente benefícios cardiometabólicos maiores. Nieto *et al.* (2025), por sua vez, sugeriram que pacientes que desenvolvem pancreatite enquanto usam agonistas de GLP-1 podem apresentar menor risco de complicações e mortalidade, achado que não prova efeito protetor direto, mas reforça que a gravidade do evento depende do perfil clínico global e das etiologias concorrentes.

Tabela 1. Estimativas selecionadas de risco pancreático e biliar em usuários de agonistas de GLP-1

Fonte	Desenho	Comparação o/desfecho	Estimativa reportada	Interpretação clínica
Abd El Aziz <i>et al.</i> (2020)	Metanálise de estudos cardiovasculares	Pancreatite aguda com terapias incretínicas	Sem aumento significativo para GLP-1 RA	Reduz probabilidade e de toxicidade pancreática direta expressiva em ECRs.
He <i>et al.</i> (2022)	Metanálise de 76 ECRs	Doença biliar/vesicular	Aumento do risco, sobretudo em maior dose, maior duração e uso para perda de peso	Sustenta vigilância biliar seletiva.
Fang <i>et al.</i> (2025)	Coorte com comparadores ativos	GLP-1 RA vs. SGLT2i; pancreatite	Pequeno aumento de eventos	Favorece hipótese biliar em vez

		e eventos biliare	biliares, sem aumento claro de pancreatite aguda	de toxicidade direta.
Tartaglia <i>et al.</i> (2025)	Rede federada observacion al	Eventos pancreáticos e mortalidade	Pequeno aumento inicial de eventos pancreáticos; menor mortalidade	Exige decisão risco- benefício individualiza da.
Calvarysky <i>et al.</i> (2026)	Coorte retrospectiv a em alto risco	Recorrência em pacientes com pancreatite prévia ou lipase elevada	Aumento de recorrência em subgrupo de risco	Não generalizar segurança de ECRs a pacientes previamente excluídos.

Fonte: Elaboração própria a partir dos estudos citados e dos textos de pesquisa anexados ao manuscrito.

6. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

A hipótese de toxicidade pancreática direta foi plausível historicamente porque a classe atua em eixo incretínico e porque relatos de pancreatite surgiram após a comercialização. Entretanto, a ausência de aumento consistente em ensaios randomizados, somada ao aumento mais reproduzível de doença biliar, enfraquece uma explicação puramente pancreatotóxica. A hipótese alternativa é mecanisticamente mais econômica: agonistas de GLP-1 reduzem ingesta, favorecem perda ponderal rápida, alteram motilidade da vesícula biliar e aumentam a probabilidade de colelitíase ou lama

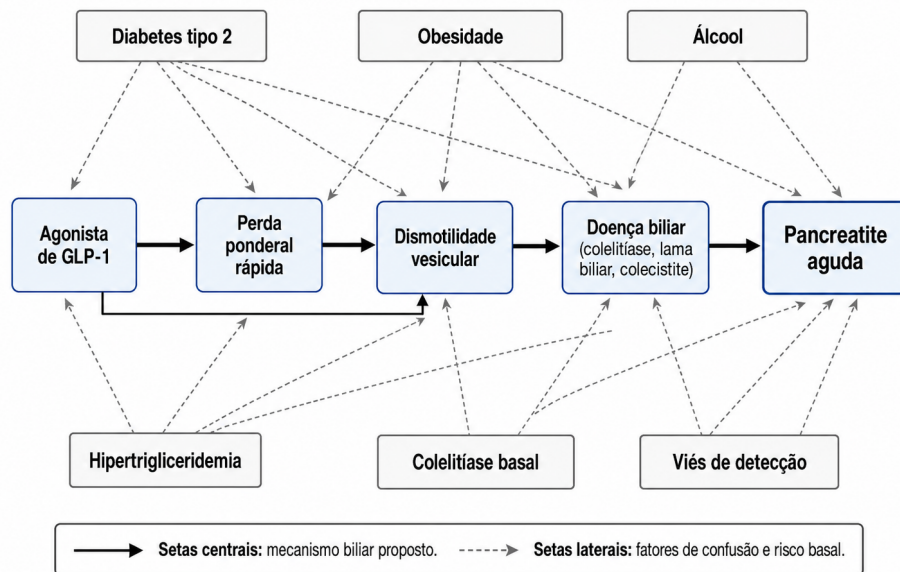
biliar, que por sua vez pode precipitar pancreatite biliar (HE *et al.*, 2022; KOREN; KOREN, 2026).

A cadeia causal é, portanto, indireta: exposição ao agonista de GLP-1 leva a maior perda de peso e possível dismotilidade vesicular; esses fatores aumentam risco de doença biliar; a doença biliar pode obstruir transitoriamente a ampola ou o ducto pancreático; a obstrução desencadeia pancreatite aguda. Esse modelo explica por que o risco, quando detectado, tende a concentrar-se nos primeiros meses, período em que a perda ponderal costuma ser mais rápida, e por que doses para obesidade podem merecer vigilância biliar mais cuidadosa do que doses menores usadas exclusivamente para controle glicêmico.

A condição que falsificaria essa interpretação seria a demonstração consistente de pancreatite recorrente após reexposição ao mesmo agonista de GLP-1 em pacientes sem colelitíase, lama biliar, álcool, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, causa estrutural ou outro fármaco associado. Como esse padrão é raro e eticamente difícil de produzir intencionalmente, a maior parte da literatura permanece no domínio de causalidade possível ou provável, não definitiva (BADALOV *et al.*, 2007; WOLFE *et al.*, 2020).

Figura 1. Modelo causal proposto

Figura 1. Modelo causal proposto entre agonistas de GLP-1 e pancreatite aguda



Fonte: Elaboração própria, 2026.

7. CONFUNDIMENTO E CAUSALIDADE MEDICAMENTOSA

A pancreatite medicamentosa exige mais do que temporalidade. A sequência “iniciou GLP-1 e depois apresentou pancreatite” é necessária para hipótese causal, mas é insuficiente porque diabetes tipo 2, obesidade, hipertrigliceridemia, colelitíase e álcool já elevam o risco basal. Além disso, pacientes que usam agonistas de GLP-1 podem ser mais investigados quando apresentam dor abdominal, o que cria viés de detecção. O controle inadequado desses fatores explica parte da discrepância entre estudos observacionais antigos e estudos com comparadores ativos mais robustos (SINGH *et al.*, 2013; FANG *et al.*, 2025).

A avaliação de causalidade deve integrar critérios estruturados. A classificação de Badalov *et al.* (2007) valoriza sobretudo rechallenge, latência consistente e número de relatos independentes. Estudos de vigilância hospitalar, como o de Douros *et al.* (2013), reforçam que a pancreatite induzida por fármaco é diagnóstico de exclusão, dependente de investigação etiológica ampla. Revisão sistemática

de Wolfe *et al.* (2020) mostrou que relatos de pancreatite medicamentosa frequentemente documentam de forma incompleta a exclusão de causas alternativas, o que limita a força causal de muitos casos publicados.

Na prática, um caso de pancreatite em usuário de agonista de GLP-1 deve ser classificado como provável apenas quando há temporalidade plausível, ausência de etiologia alternativa após investigação adequada e melhora após suspensão. Mesmo assim, dechallenge positivo é pouco específico, porque a maioria das pancreatites agudas melhora com suporte clínico e remoção de fatores precipitantes. Rechallenge positivo teria maior peso, mas raramente é eticamente aceitável, principalmente quando o episódio foi grave ou recorrente.

8. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO ANTES DOS AGONISTAS DE GLP-1

A consequência clínica da análise anterior não é contraindicar a classe em bloco, mas estratificar risco antes de prescrever. Pacientes sem história de pancreatite, sem sintomas biliares, sem hipertrigliceridemia grave, sem etilismo relevante e sem colelitíase conhecida podem iniciar tratamento com orientação sobre sintomas de alerta e acompanhamento usual. Pacientes com fatores biliares, pancreatite prévia inexplicada ou perda ponderal rápida esperada exigem avaliação mais deliberada.

A história clínica deve buscar cólica biliar, colecistite prévia, pancreatite prévia, cirurgia bariátrica, etilismo, hipertrigliceridemia, uso de fármacos pancreatotóxicos, doença renal avançada, sintomas gastrointestinais persistentes e expectativa de dose antiobesidade. A ultrassonografia abdominal basal não deve ser universal; sua

utilidade aumenta quando há história biliar, sintomas em hipocôndrio direito, icterícia prévia, perda ponderal rápida esperada ou múltiplos fatores de risco. A dosagem rotineira de lipase em assintomáticos tem baixo valor decisório, porque elevações enzimáticas podem ocorrer sem pancreatite clínica e não predizem de forma confiável eventos futuros.

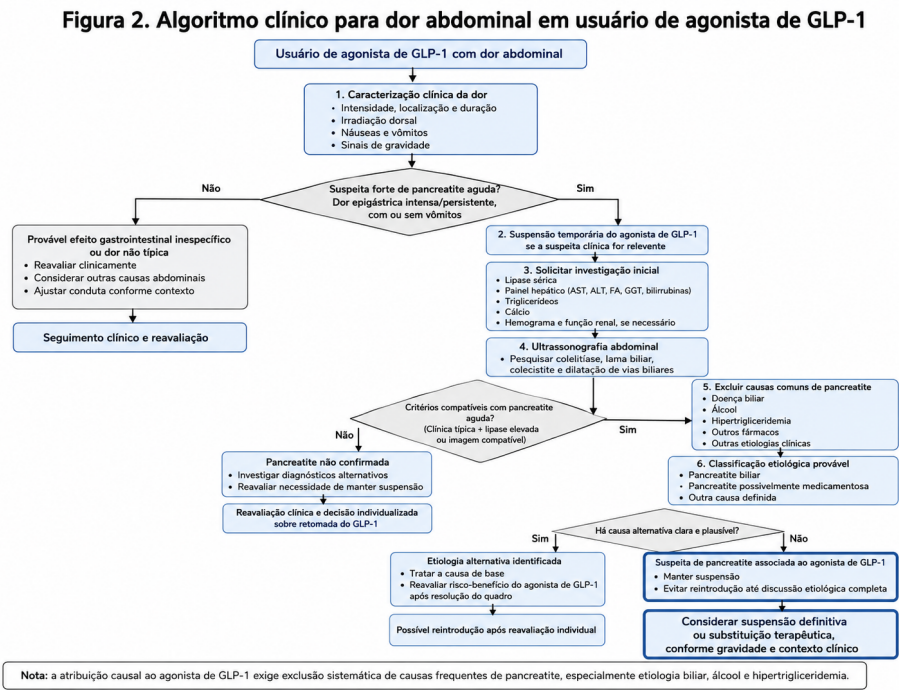
Quadro 3. Estratificação clínica de risco e conduta antes de iniciar agonistas de GLP-1

Categoria	Perfil clínico	Avaliação sugerida	Conduta pragmática
Baixo risco	Sem pancreatite prévia, sem história biliar, sem etilismo relevante e triglicerídeos controlados.	Anamnese dirigida e orientação sobre sintomas.	Iniciar GLP-1 com titulação padrão e educação clínica.
Risco intermediário	Obesidade importante, perda ponderal esperada, sexo feminino, idade > 40 anos ou sintomas dispépticos inespecíficos.	Revisar triglicerídeos, álcool, medicamentos e sintomas biliares.	Titulação cautelosa; investigar se sintomas persistentes ou típicos.
Alto risco biliar	Colelitíase conhecida, cólica biliar prévia, colecistite, cirurgia bariátrica ou perda de peso rápida esperada.	Considerar ultrassonografia basal e plano de vigilância biliar.	Decisão compartilhada; educação intensiva; discutir manejo biliar se cálculos presentes.
Pancreatite prévia	Episódio anterior idiopático, recorrente ou	Reconstituir etiologia; excluir cálculo residual,	Evitar uso se pancreatite recorrente/grave

	grave, ou etiologia não resolvida.	álcool, hipertrigliceridemia e causas estruturais.	não explicada; considerar se causa removida e benefício for alto.
Muito alto risco	Pancreatite biliar prévia com vesícula in situ, coledocolitíase, hipertrigliceridemia grave não controlada ou etilismo ativo.	Corrigir causa dominante antes da prescrição.	Adiar ou evitar GLP-1 até estabilização etiológica.

Fonte: Elaboração própria, com base em Tenner *et al.* (2024), He *et al.* (2022), Calvarysky *et al.* (2026) e nos textos de pesquisa anexados.

Figura 2. Algoritmo clínico para dor abdominal em usuário de GLP-1.



Fonte: Elaboração própria, 2026.

9. CONDUTA DIANTE DE DOR ABDOMINAL EM USUÁRIO DE AGONISTA DE GLP-1

A dor abdominal em usuário de agonista de GLP-1 deve ser manejada por algoritmo etiológico, não por atribuição automática ao medicamento. O primeiro passo é caracterizar dor, duração, intensidade, irradiação, relação com alimentação e presença de vômitos persistentes, febre, icterícia ou sinais sistêmicos. Dor epigástrica intensa e contínua deve levar à suspensão temporária do fármaco enquanto a investigação avança; náusea isolada durante escalonamento de dose, sem dor típica e sem sinais sistêmicos, tende a representar intolerância gastrointestinal esperada.

A investigação inicial deve incluir lipase, preferencialmente em relação à amilase; painel hepático com bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT e transaminases; triglicerídeos; cálcio; função renal; hemograma e marcadores inflamatórios conforme gravidade. Ultrassonografia abdominal deve ser solicitada precocemente quando houver pancreatite confirmada ou suspeita biliar, pois a presença de colelitíase, lama biliar ou dilatação de via biliar desloca a causalidade para pancreatite biliar, ainda que o agonista de GLP-1 possa ter contribuído indiretamente por perda ponderal ou alteração vesicular (TENNER *et al.*, 2024).

Se a pancreatite for confirmada e nenhuma etiologia alternativa for identificada após investigação adequada, a suspensão definitiva do agonista de GLP-1 é a conduta mais conservadora. Se a etiologia biliar for confirmada e corrigida, especialmente por colecistectomia quando indicada, a relação causal direta com a classe enfraquece; ainda assim, eventual reintrodução deve ser individualizada, documentada e evitada em episódios graves, necrosantes ou recorrentes.

10. REINTRODUÇÃO, TROCA DE CLASSE E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

A decisão sobre reintrodução deve começar pela etiologia do episódio. Quando a pancreatite foi biliar e a fonte foi removida, o risco residual relacionado ao agonista de GLP-1 pode ser menor do que em pancreatite idiopática ou recorrente. Quando a pancreatite ocorreu sem etiologia alternativa, com temporalidade forte e melhora após suspensão, a reintrodução tende a ser desfavorável. Quando há recorrência após reexposição, a causalidade medicamentosa se torna suficientemente forte para contraindicar nova exposição à classe em termos práticos.

Em pacientes com diabetes tipo 2, alternativas incluem metformina, inibidores de SGLT2, insulina basal, ajuste de terapia oral e intensificação de medidas cardiometabólicas conforme perfil renal, cardiovascular e glicêmico. Em pacientes tratados primariamente por obesidade, a substituição pode envolver intervenção nutricional estruturada, tratamento comportamental, farmacoterapia antiobesidade não incretínica quando disponível e cirurgia bariátrica quando indicada. A escolha deve considerar que a retirada de agonistas de GLP-1 pode piorar peso, glicemia e risco cardiometabólico, de modo que o custo de suspender a classe não é neutro.

Em pacientes com história prévia de pancreatite ou lipase elevada, Calvarysky *et al.* (2026) sugerem aumento de recorrência em subgrupos de maior risco. Esse achado não deve ser extrapolado para todos os usuários, mas sinaliza que populações excluídas de ensaios clínicos exigem decisão mais restritiva, documentação

explícita de risco-benefício e vigilância clínica mais próxima durante os primeiros meses.

11. SITUAÇÕES ESPECIAIS

A colelitíase assintomática descoberta antes ou durante tratamento com agonista de GLP-1 não implica automaticamente suspensão da classe. Entretanto, em pacientes com alto risco de progressão, perda ponderal rápida esperada ou história de pancreatite biliar, a presença de cálculos muda a prioridade clínica para prevenção de eventos biliares. A conduta pode variar entre manejo expectante com educação sobre sintomas, ultrassonografia dirigida por sintomas, uso seletivo de ácido ursodesoxicólico em contextos extrapolados de perda ponderal rápida e colecistectomia quando houver indicação estabelecida, como sintomas, complicações, coledocolitíase ou pancreatite biliar.

Pacientes pós-bariátricos podem ter risco biliar aditivo, porque cirurgia bariátrica e agonistas de GLP-1 compartilham a perda ponderal rápida como mediador de formação de cálculos. Nessa população, dor abdominal pode ser mais difícil de interpretar e deve levar a limiar baixo para investigação de vias biliares, complicações cirúrgicas e pancreatite. A prevenção deve ser individualizada, pois a evidência específica para agonistas de GLP-1 ainda é extrapolada em parte de estudos de perda ponderal e cirurgia bariátrica.

No perioperatório, a preocupação principal não é pancreatite, mas retardo do esvaziamento gástrico e risco de conteúdo gástrico residual. Recomendações recentes abandonam a suspensão universal e favorecem avaliação personalizada, considerando indicação do medicamento, controle glicêmico, sintomas

gastrointestinais, fase de escalonamento, tipo de procedimento e anestesia. Em pacientes de baixo risco, a continuação pode ser aceitável com medidas de mitigação, como dieta líquida por 24 horas antes do procedimento; em pacientes com sintomas ativos, escalonamento recente ou alto risco de aspiração, são razoáveis precauções de estômago cheio, ultrassonografia gástrica quando disponível e plano glicêmico alternativo se o fármaco for suspenso (HOCKING *et al.*, 2025).

12. LACUNAS DA EVIDÊNCIA

A principal lacuna é a ausência de estudos desenhados especificamente para pancreatite aguda confirmada como desfecho primário em usuários de agonistas de GLP-1. A maior parte dos ensaios foi construída para eficácia glicêmica, perda ponderal ou desfechos cardiovasculares, e não para adjudicação etiológica detalhada de pancreatite. Com isso, eventos raros ficam subdimensionados, enquanto estudos observacionais compensam tamanho amostral às custas de maior risco de confundimento.

Outra lacuna decisiva é a caracterização insuficiente de doença biliar basal. Sem ultrassonografia prévia, painel hepático contextualizado e documentação de perda ponderal, muitos casos rotulados como “pancreatite por GLP-1” podem representar pancreatite biliar precipitada por mecanismos indiretos. Além disso, poucos estudos quantificam velocidade de perda de peso, tamanho de cálculo, lama biliar, uso concomitante de medicamentos e padrões de reintrodução após pancreatite.

Por fim, faltam dados robustos em pacientes com pancreatite prévia, hipertrigliceridemia grave, cirurgia bariátrica, doença biliar

conhecida e uso de coagonistas ou triagonistas incretínicos. A expansão de tirzepatida e moléculas emergentes torna essa lacuna mais relevante, porque maior eficácia ponderal pode ampliar benefícios cardiometabólicos e, ao mesmo tempo, aumentar eventos mediados por perda ponderal rápida.

13. CONCLUSÃO

A associação entre agonistas de GLP-1 e pancreatite aguda deve ser interpretada com cautela causal. Ensaios randomizados e metanálises não sustentam, até o momento, uma toxicidade pancreática direta robusta e generalizável; estudos observacionais sugerem, quando presentes, riscos pequenos, dependentes de subgrupo e potencialmente concentrados no início do tratamento. A evidência mais aplicável à prática clínica desloca o foco para a via biliar: perda ponderal rápida, dismotilidade vesicular, colelitíase e pancreatite biliar.

Portanto, a conduta mais segura não é evitar indiscriminadamente a classe nem ignorar sintomas. A abordagem racional é confirmar pancreatite por critérios diagnósticos, suspender o fármaco durante a investigação de casos suspeitos, excluir sistematicamente causas comuns, estratificar risco biliar antes e durante o tratamento e reservar suspensão definitiva para pancreatite confirmada sem etiologia alternativa plausível ou para recorrência após reexposição. Essa posição preserva a aplicabilidade clínica: protege o paciente de pancreatite verdadeira, mas evita transformar um evento raro e multifatorial em contraindicação ampla para uma classe de alto valor cardiometabólico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL AZIZ, M.; CAHYADI, O.; MEIER, J. J.; SCHMIDT, W. E.; NAUCK, M. A. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, n. 4, p. 699-704, 2020. DOI: 10.1111/dom.13924. Acesso em: 6 jun. 2026.

BADALOV, N.; BARADARIAN, R.; ISWARA, K.; LI, J.; STEINBERG, W.; TENNER, S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 5, n. 6, p. 648-661, 2007. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.11.023. Acesso em: 6 jun. 2026.

BOXHOORN, L.; VOERMANS, R. P.; BOUWENSE, S. A. *et al.* Acute pancreatitis. *The Lancet*, v. 396, n. 10252, p. 726-734, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6. Acesso em: 6 jun. 2026.

CALVARYSKY, B.; GAL, Y.; KUSHNIR, S. *et al.* Glucagon-like peptide-1 analogues and the risk of recurrent pancreatitis in diabetic patients with history of pancreatitis or elevated lipase: retrospective cohort analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 42, n. 1, e70116, 2026. DOI: 10.1002/dmrr.70116. Acesso em: 6 jun. 2026.

DOUROS, A.; BRONDER, E.; ANDERSOHN, F. *et al.* Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 38, n. 7, p. 825-834, 2013. DOI: 10.1111/apt.12461. Acesso em: 6 jun. 2026.

FANG, Y. E.; PAIK, J. M.; ORTEGA-MONTIEL, J. *et al.* Risk of acute pancreatitis and biliary events after initiation of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 48, n. 12, p. 2127-2138, 2025. DOI: 10.2337/dc25-1840. Acesso em: 6 jun. 2026.

HE, L.; WANG, J.; PING, F. *et al.* Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, v. 182, n. 5, p. 513-519, 2022. DOI: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. Acesso em: 6 jun. 2026.

HOCKING, S. L.; SCOTT, D. A.; REMEDIOS, M. L. *et al.* 2025 ADS/ANZCA/GESA/NACOS clinical practice recommendations on the peri-procedural use of GLP-1/GIP receptor agonists. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2025. DOI: 10.1177/0310057X251355288. Acesso em: 6 jun. 2026.

KOREN, A.; KOREN, L. The pancreatic signal of GLP-1 receptor agonists: a biliary phenomenon rather than direct toxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2026. DOI: 10.1002/bcp.70512. Acesso em: 6 jun. 2026.

MEDEROS, M. A.; REBER, H. A.; GIRGIS, M. D. Acute pancreatitis: a review. *JAMA*, v. 325, n. 4, p. 382-390, 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.20317. Acesso em: 6 jun. 2026.

MONAMI, M.; NREU, B.; SCATENA, A. *et al.* Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis: data from randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 19, n. 9, p. 1233-1241, 2017. DOI: 10.1111/dom.12926. Acesso em: 6 jun. 2026.

NIETO, L. M.; MARTINEZ, J.; NARVAEZ, S. I. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use does not increase the risk for acute pancreatitis and is associated with lower complications in patients with type 2 diabetes who develop acute pancreatitis: a multicenter

analysis. The American Journal of Gastroenterology, 2025. DOI: 10.14309/ajg.00000000000003525. Acesso em: 6 jun. 2026.

ROSEN, C. J.; INGELFINGER, J. R. GLP-1 receptor agonists. The New England Journal of Medicine, v. 394, n. 13, p. 1313-1324, 2026. DOI: 10.1056/NEJMr2500106. Acesso em: 6 jun. 2026.

SINGH, S.; CHANG, H. Y.; RICHARDS, T. M. *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 Internal Medicine, v. 173, n. 7, p. 534-539, 2013. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2720. Acesso em: 6 jun. 2026.

TARTAGLIA, E.; BUCCI, T.; ROSSI, M. *et al.* Risk of all-cause death and pancreatic events following GLP-1 RA initiation in people with obesity or type 2 diabetes: observations from a federated research network. Cardiovascular Diabetology, v. 24, n. 1, p. 438, 2025. DOI: 10.1186/s12933-025-02986-0. Acesso em: 6 jun. 2026.

TENNER, S.; VEGE, S. S.; SHETH, S. G. *et al.* American College of Gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology, v. 119, n. 3, p. 419-437, 2024. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002645. Acesso em: 6 jun. 2026.

WEN, J.; NADORA, D.; BERNSTEIN, E. *et al.* Evaluating the rates of pancreatitis and pancreatic cancer among GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Endocrinology, Diabetes & Metabolism, v. 8, n. 5, e70113, 2025. DOI: 10.1002/edm2.70113. Acesso em: 6 jun. 2026.

WOLFE, D.; KANJI, S.; YAZDI, F. *et al.* Drug induced pancreatitis: a systematic review of case reports to determine potential drug

associations. PLoS One, v. 15, n. 4, e0231883, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0231883. Acesso em: 6 jun. 2026.

¹ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário do Pará (UNIFAMAZ). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁸ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁹ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidad Adventista del Plata. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁰ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹¹ Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹² Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)