Tirzepatida e pancreatite aguda: uma associação em debate na prática clínica

Davi Alexandre Winck de Mello, Medicina, Atitus Educação, Brasil

Henrique Gonçalves Olioze, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

João Gabriel Rizzo Mendes, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil

Cristina Guilherme de Almeida, Medicina, Centro Universitário Integrado, Brasil, e-mail:cristina.guilherme@grupointegrado.br

INTRODUÇÃO

A tirzepatida tem se destacado como uma importante inovação terapêutica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, sobretudo por sua ação dual sobre os receptores do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1). Seu uso está associado à melhora do controle glicêmico, redução do apetite, retardo do esvaziamento gástrico e perda ponderal significativa, o que favoreceu sua rápida incorporação à prática clínica e ao uso ampliado em estratégias de emagrecimento (Urva *et al*., 2020; Lingvay *et al*., 2023; Tan *et al*., 2023).

Entretanto, a expansão do uso desse fármaco também intensificou o debate sobre seu perfil de segurança, sobretudo no que se refere aos eventos adversos gastrointestinais e pancreáticos. Revisões recentes apontam que, embora a tirzepatida apresente perfil de segurança global considerado aceitável, persistem preocupações relacionadas a eventos adversos potencialmente graves, especialmente em contextos de uso ampliado e fora de indicações estritamente controladas (Meng *et al*., 2023). Entre as complicações descritas na literatura, destaca-se a pancreatite aguda, condição inflamatória do pâncreas que pode evoluir com repercussões sistêmicas, necessidade de internação e risco de complicações clínicas relevantes (Zeng *et al*., 2023).

Embora a associação entre agonistas incretinomiméticos e pancreatite ainda permaneça controversa, diferentes estudos têm buscado compreender se há, de fato, relação causal entre o uso dessas medicações e a ocorrência desse agravo. Nesse sentido, a tirzepatida tem despertado atenção crescente tanto em ensaios clínicos quanto em estudos de farmacovigilância e relatos publicados, especialmente por se tratar de uma medicação recente e de uso progressivamente mais disseminado (Kamrul-Hasan *et al*., 2024; Jing *et al*., 2025).

Diante disso, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica acerca da relação entre o uso de tirzepatida e o desenvolvimento de pancreatite aguda, discutindo os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os achados de segurança disponíveis e as implicações para a prática clínica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida com o propósito de analisar evidências científicas acerca da associação entre o uso de tirzepatida e o desenvolvimento de pancreatite aguda.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Google Scholar, por reunirem estudos clínicos, revisões sistemáticas, metanálises, análises de farmacovigilância e publicações relevantes na área da saúde.

Foram utilizados, em língua inglesa, os descritores “tirzepatide”, “acute pancreatitis”, “GLP-1 receptor agonists”, “incretin-based therapy” e “drug-induced pancreatitis”, combinados por operadores booleanos (AND, OR).

Foram incluídos estudos publicados entre 2010 e 2025, relacionados à segurança pancreática da tirzepatida e de agonistas do receptor de GLP-1, além de estudos clássicos pertinentes à discussão fisiopatológica do tema. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos com dados insuficientes e publicações que não apresentavam relação direta com o objetivo proposto.

Os estudos selecionados foram analisados com base nos principais aspectos abordados na literatura, como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, a segurança clínica da tirzepatida, os achados de ensaios clínicos e dados observados na prática assistencial.

REVISÃO DE LITERATURA

A tirzepatida tem se consolidado como uma das terapias mais promissoras no manejo do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, especialmente em razão de seus resultados expressivos sobre controle glicêmico e perda de peso. Estudos da série SURPASS demonstraram superioridade do fármaco em relação a outras terapias incretinomiméticas, com melhora significativa de desfechos metabólicos e redução ponderal consistente (Lingvay *et al*., 2023). Esse desempenho terapêutico, contudo, exige avaliação criteriosa do perfil de segurança, particularmente diante do uso crescente em populações cada vez mais heterogêneas.

No campo da segurança pancreática, a pancreatite aguda tem sido um dos eventos adversos mais discutidos em associação aos agonistas do sistema incretínico. A pancreatite aguda caracteriza-se por inflamação súbita do pâncreas, geralmente manifestada por dor abdominal intensa, elevação de enzimas pancreáticas e, em alguns casos, alterações de imagem compatíveis. Seu diagnóstico baseia-se, classicamente, na presença de pelo menos dois entre três critérios: dor abdominal típica, elevação de amilase ou lipase superior a três vezes o limite da normalidade e achados radiológicos compatíveis.

Do ponto de vista fisiopatológico, a relação entre agonistas do receptor de GLP-1 e pancreatite ainda não está completamente esclarecida. Estudos experimentais sugerem que a estimulação crônica desses receptores pode induzir alterações proliferativas no epitélio ductal pancreático, bem como favorecer processos inflamatórios locais e alterações morfofuncionais do tecido exócrino pancreático (Gier *et al*., 2012). Além disso, também se discute a

possibilidade de que mudanças na secreção pancreática exócrina e no trânsito gastrointestinal contribuam, ainda que indiretamente, para a gênese de processos inflamatórios pancreáticos (Nachnani *et al*., 2010; Urva *et al*., 2020).

Apesar dessas hipóteses mecanísticas, os achados clínicos disponíveis ainda não são uniformes. Uma metanálise recente que incluiu 17 ensaios clínicos randomizados, totalizando 14.645 participantes, demonstrou que o risco de pancreatite confirmada em usuários de tirzepatida foi semelhante ao observado nos grupos controle, incluindo placebo, insulina e outros agonistas do receptor de GLP-1, sem diferenças estatisticamente significativas entre as doses analisadas (Kamrul-Hasan *et al*., 2024). Esses dados sugerem que, em contextos controlados de pesquisa, o risco absoluto de pancreatite relacionado ao medicamento tende a ser baixo.

Todavia, quando se observa a experiência pós-comercialização, os resultados assumem maior complexidade. Estudos de farmacovigilância baseados em bancos de dados de notificação espontânea, como o FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), têm apontado sinais de desproporcionalidade para pancreatite associada à tirzepatida. Jing, Lu e Wang (2025) identificaram um sinal estatisticamente relevante para eventos pancreáticos relacionados ao uso do fármaco, mesmo após ajustes por indicação clínica. Tais achados indicam que, no cenário de uso em mundo real, a associação pode tornar-se mais evidente, especialmente pela inclusão de pacientes com perfis clínicos mais complexos, múltiplos fatores de risco e usos fora de contextos rigidamente monitorados.

Além disso, análises comparativas entre agonistas incretinomiméticos têm mostrado resultados divergentes. Em algumas estimativas, a tirzepatida apresentou risco inferior ao da liraglutida, porém superior ao de semaglutida e dulaglutida (Jing *et al*., 2025). Em contrapartida, outro estudo de farmacovigilância baseado na mesma base de dados sugeriu maior risco relativo de pancreatite com semaglutida em comparação à tirzepatida (Logvinsky *et al*., 2024). Essas inconsistências evidenciam que o risco pancreático provavelmente não depende apenas da molécula em si, mas também do contexto clínico do paciente, do tempo de exposição, da dose, da velocidade de titulação e da coexistência de outros fatores predisponentes.

Nesse sentido, a identificação de condições clínicas associadas a maior suscetibilidade torna-se fundamental para a prática assistencial. Entre os principais fatores de risco descritos na literatura estão a história prévia de pancreatite, a presença de doença litiásica biliar, a hipertrigliceridemia e o uso inadequado ou não supervisionado do medicamento. A própria perda de peso acelerada induzida por agonistas do receptor de GLP-1 pode favorecer a formação de cálculos biliares, o que torna ainda mais difícil, em alguns casos, estabelecer se a pancreatite decorre diretamente do efeito farmacológico ou de complicações metabólicas secundárias ao emagrecimento (Zeng *et al*., 2023).

Outro aspecto relevante diz respeito à transição entre diferentes fármacos da mesma classe. Mando *et al*. (2024) descreveram pancreatite aguda em paciente submetido à troca entre semaglutida e tirzepatida sem intervalo adequado de washout e sem titulação progressiva apropriada, sugerindo que exposições sequenciais ou sobrepostas podem contribuir para aumento de risco em

indivíduos suscetíveis. Esse achado reforça a necessidade de maior cautela na substituição terapêutica entre agonistas incretinomiméticos, especialmente em cenários de prescrição voltados predominantemente à perda de peso.

Do ponto de vista clínico, o reconhecimento precoce da pancreatite aguda em usuários de tirzepatida é indispensável. A suspeita diagnóstica deve ser considerada diante de dor abdominal persistente, especialmente epigástrica, associada a náuseas, vômitos ou piora clínica após início ou escalonamento de dose do medicamento. Nessas situações, a suspensão imediata do agente suspeito constitui medida essencial, associada à investigação laboratorial e de imagem, bem como à condução terapêutica de suporte conforme a gravidade do quadro.

Assim, embora a relação causal entre tirzepatida e pancreatite aguda ainda não esteja definitivamente estabelecida em todos os contextos, a literatura disponível aponta que essa possibilidade deve ser considerada clinicamente relevante. O equilíbrio entre benefício metabólico e segurança pancreática exige, portanto, avaliação individualizada, especialmente em pacientes com fatores predisponentes, uso sem acompanhamento médico ou presença de sintomas compatíveis com complicações pancreáticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura científica disponível indica que a tirzepatida representa uma inovação terapêutica relevante no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, com benefícios consistentes em termos de controle metabólico e perda ponderal. Entretanto, seu uso crescente também exige atenção ampliada ao perfil de segurança, particularmente em relação ao risco potencial de pancreatite aguda.

Embora ensaios clínicos randomizados sugiram risco absoluto reduzido e semelhante ao de outras terapias comparadoras, estudos de farmacovigilância e relatos clínicos indicam que a pancreatite associada à tirzepatida permanece uma possibilidade plausível, sobretudo em pacientes com fatores predisponentes ou em contextos de uso inadequado e pouco monitorado.

Dessa forma, conclui-se que a prescrição de tirzepatida deve ser acompanhada de avaliação clínica criteriosa, investigação de fatores de risco, orientação adequada aos pacientes e vigilância ativa para sinais de alerta. A ampliação de estudos futuros será importante para melhor delimitar o perfil de risco pancreático do fármaco e subsidiar decisões terapêuticas mais seguras.

PALAVRAS-CHAVE: Segurança medicamentosa. Farmacovigilância. Agonistas duais de GIP/GLP-1. Eventos adversos. Diabetes mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS

GIER, B.; MATVEYENKO, A. V.; KIRAKOSSIAN, D.; DAWSON, D.; DRY, S. M.; BUTLER, P. C. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras (G12D) mouse model. **Diabetes**, v. 61, n. 5, p. 1250-1262, 2012.

JING, T.; LU, G.; WANG, S. Risks of pancreatic adverse events associated with tirzepatide: a disproportionality analysis using spontaneous adverse event reporting system data. **Chinese Journal of Pharmacovigilance**, v. 22, n. 6, p. 669-673, 2025.

KAMRUL-HASAN, A. B. M.; MONDAL, S.; DUTTA, D.; NAGENDRA, L.; KABIR, M. R.; PAPPACHA, J. M. Pancreatic safety of tirzepatide and its effects on islet cell function: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Science & Practice**, v. 10, n. 6, e70032, 2024.

LINGVAY, I.; CHENG, A. Y.; LEVINE, J. A.; GOMEZ-VALDERAS, E.; ALLEN, S. E.; RANTA, K.; TORCELLO-GÓMEZ, A.; THIEU, V. T. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: a post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 25, n. 4, p. 965-974, 2023.

LOGVINSKY, I.; BARLAS, S.; MADDINENI, G.; WOOD, M.; DELIBASIC, M. Pharmacosurveillance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events of tirzepatide and semaglutide. **Circulation**, v. 150, n. supl. 1, 2024.

MANDO, N.; THOMSON, E.; FOWLER, M.; SHORT, L.; GILLEN, N. Acute pancreatitis caused by tirzepatide. **Cureus**, v. 16, n. 12, e76007, 2024.

MENG, Z.; YANG, M.; WEN, H.; ZHOU, S.; XIONG, C.; WANG, Y. A systematic review of the safety of tirzepatide—a new dual GLP-1 and GIP agonist: is its safety profile acceptable? **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 1121387, 2023.

NACHNANI, J. S.; BULCHANDANI, D. G.; NOOKALA, A.; HERNDON, B.; MOLTENI, A.; PANDYA, P.; TAYLOR, R.; QUINN, T.; WEIDE, L.; ALBA, L. M. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. **Diabetologia**, v. 53, n. 1, p. 153-159, 2010.

TAN, B.; PAN, X.-H.; CHEW, H. S. J.; GOH, R. S. J.; LIN, C.; ANAND, V. V.; LEE, E. C. Z.; CHAN, K. E.; KONG, G.; ONG, C. E. Y.; *et al*. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 47, p. 677-685, 2023.

URVA, S.; COSKUN, T.; LOGHIN, C.; CUI, X.; BEEBE, E.; O'FARREL, L.; BRIERE, D. A.; BENSON, C.; NAUCK, M. A.; HAUPT, A. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 22, n. 10, p. 1886-1891, 2020.

ZENG, Q.; XU, J.; MU, X.; SHI, Y.; FAN, H.; LI, S. Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology, Lausanne**, v. 14, n. 1, 1214334, 2023.