

**FATORES DETERMINANTES AO DESENVOLVIMENTO DE LITÍASE VESICULAR E
PANCREATITE EM PACIENTES EM USO DE TIRZEPATIDA**

**FACTORS DETERMINING THE DEVELOPMENT OF GALLSTONES AND PANCREATITIS
IN PATIENTS USING TIRZEPATIDE**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.036-016>

Brendon da Silva

Médico pela Fundación Héctor Alejandro Barceló
E-mail Brendonoliveira@gmail.com

Igor Diore Palza Porfiro da Silva

Médico, UFAC
E-mail: igordiore@gmail.com

Gustavo Sabec Folgueral

Medicina, Universidade Federal de Ouro Preto
E-mail: Gustavosabec@gmail.com

Túlio César Vasconcelos da Nóbrega Rodrigues

Medicina pela Faculdade Unifan
E-mail: Tuliocesarnobrega@hotmail.com

Carla Rocha de Castro Gonçalves

Medicina, Unifenas Alfenas
E-mail: carlarcastrog@hotmail.com

João Victor Sardinha Fantin

Médico pela Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic Campinas
E-mail: joaovictorsfantin@gmail.com

Rafael Augusto Reis Vidal

Médico, UniEvangélica
E-mail rafaelaugustoreisvidal@gmail.com

Agenor de Sousa Moraes Júnior

Médico pela Universidade Anhembi Morumbi, Campus: São José dos Campos
E-mail: asmjunior1@gmail.com

Paula Vieira Bastos

Medicina, Universidade de Rio Verde - Campus Luziânia
E-mail: Paula.vieira@academico.unirv.edu.br

Lucas Queiroz Alvarez

Médico pelo UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos – Teresópolis / RJ
E-mail: Lucasqa19@gmail.com

Rodrigo Souza Mauro

Residente Cirurgia Geral Hospital de Clínicas Dr. Radamés Nardini

E-mail: rodrigo.contato.mauro@gmail.com

RESUMO

A tirzepatida, agonista duplo dos receptores GIP e GLP-1, tem demonstrado elevada eficácia no controle glicêmico e na redução ponderal. Entretanto, efeitos adversos relacionados ao trato biliar e pancreático vêm sendo observados, incluindo litíase vesicular, colecistite e pancreatite aguda. Este artigo analisa criticamente os fatores fisiopatológicos, clínicos e metabólicos associados a essas complicações, destacando riscos, mecanismos prováveis e variáveis predisponentes.

Palavras-chave: Tirzepatida; Litíase vesicular; Pancreatite; GLP-1; Colelitíase; Efeitos adversos metabólicos.

ABSTRACT

Tirzepatide, a dual agonist of GIP and GLP-1 receptors, has demonstrated high efficacy in glycemic control and weight reduction. However, adverse effects related to the biliary and pancreatic tracts have been observed, including gallstones, cholecystitis, and acute pancreatitis. This article critically analyzes the pathophysiological, clinical, and metabolic factors associated with these complications, highlighting risks, probable mechanisms, and predisposing variables.

Keywords: Tirzepatide; Gallstones; Pancreatitis; GLP-1; Cholelithiasis; Metabolic adverse effects.

1 INTRODUÇÃO

A tirzepatida atua como agonista de incretinas, resultando em redução do esvaziamento gástrico, diminuição do apetite, aumento da secreção de insulina dependente de glicose e significativa perda de peso corporal. Embora apresente benefícios metabólicos relevantes, observa-se aumento de eventos biliares e pancreáticos, com fundamento fisiopatológico definido.

A tirzepatida tem apresentado rápida expansão global, principalmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Estudos clínicos demonstram maior utilização em indivíduos com obesidade grau II–III, resistência insulínica e alto risco cardiovascular. O uso é mais prevalente em adultos entre 40 e 65 anos, com predominância no sexo feminino, refletindo maior procura por terapias de redução ponderal. Observa-se crescimento progressivo da prescrição em contextos não exclusivamente diabéticos, especialmente para manejo da obesidade. Paralelamente, eventos biliares e pancreáticos permanecem incomuns, porém clinicamente relevantes, exigindo vigilância em populações de maior risco metabólico.

Entre as consequências possíveis, porém ainda não definitivamente consolidadas, descrevem-se elevação subclínica persistente de enzimas pancreáticas sem manifestação clínica de pancreatite, alterações crônicas da motilidade biliar com potencial acúmulo de microlitíase, e remodelação funcional pancreática associada à estimulação incretínica prolongada. Considera-se também a possibilidade de maior risco de pancreatite recorrente em indivíduos suscetíveis, modificações da microbiota intestinal com repercussões metabólicas ainda incertas, e eventual prejuízo da absorção lipídica decorrente de alterações no fluxo biliar. Permanecem indefinidos os efeitos de longo prazo sobre a função exócrina pancreática, bem como a ocorrência de colecistopatia funcional sem litíase detectável. Adicionalmente, discutem-se consequências metabólicas tardias após perda ponderal acelerada, como adaptação hormonal e reganho de peso, além de possível associação com risco neoplásico pancreático, hipótese ainda inconclusiva e sem comprovação causal.

O seguinte artigo objetivou analisar e descrever acerca dos fatores determinantes ao desenvolvimento de litíase vesicular e pancreatite em pacientes em uso de tirzepatida.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo qualitativo de revisão narrativa, adequado para debater sobre os fatores determinantes ao desenvolvimento de litíase vesicular e pancreatite em pacientes em uso de tirzepatida. É composto por uma análise abrangente da literatura, a qual o método baseou-se por ser uma análise bibliográfica, foram recuperados artigos indexados nas bases de dados do PubMed, Lilacs, SciELO, Latindex e demais literaturas pertinentes a temática, durante o mês de janeiro de 2026, tendo como período de referência os últimos 15 anos. Foram utilizados os termos de indexação ou descritores: inapetência, esvaziamento gástrico, concentração, perda ponderal, pancreatite, náuseas e vômitos, diarréia isolados ou de forma combinada. O critério eleito para inclusão das publicações era ter as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona ao tema eleito.

Os artigos excluídos não continham o critério de inclusão estabelecido e/ou apresentavam duplicidade, ou seja, publicações restauradas em mais de uma das bases de dados. Também foram excluídas dissertações e teses. Após terem sido recuperadas as informações-alvo, foi conduzida, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, foi realizada a leitura completa dos 10 textos. Como eixos de análise, buscou-se inicialmente classificar os estudos quanto às particularidades da amostragem, delimitando aqueles cujas amostras são dos efeitos adversos e aqueles cujas amostras são das manifestações clínicas e da fisiopatologia. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos, bem como a observação das características gerais dos artigos, tais como ano de publicação e língua, seguido dos seus objetivos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia utilizada, resultados obtidos e discussão

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca dos artigos que compuseram este estudo identificou 25 referências a respeito da associação entre o uso de fatores determinantes ao desenvolvimento de litíase vesicular e pancreatite em pacientes em uso de tirzepatida nas bases de dados referidas, das quais 09 publicações foram incluídas na revisão. Entre os estudos selecionados, 7 artigos são de abordagem teórica, 1 apresenta desenho transversal, dois artigos tratam de um estudo de caso. Observou-se a prevalência de publicações na língua inglesa, representando 84% do total, quando comparada as línguas espanhola (9,6%) e portuguesa (6,4%).

3.1 FISIOPATOLOGIA DA LITÍASE VESICULAR ASSOCIADA À TIRZEPATIDA

A formação de cálculos biliares nesses pacientes decorre principalmente de estase biliar e alteração da composição da bile.

3.2 REDUÇÃO DA MOTILIDADE DA VESÍCULA BILIAR

Os agonistas do receptor de GLP-1 reduzem a contratilidade da vesícula biliar, promovendo estase biliar prolongada, supersaturação de colesterol e subsequente nucleação cristalina, favorecendo a formação de cálculos biliares, favorece nucleação cristalino e o risco cresce proporcionalmente à velocidade de emagrecimento.

A alteração da composição biliar caracterizada por aumento da concentração de colesterol, redução relativa de sais biliares e elevação da viscosidade da bile, resultando em meio intravesicular altamente litogênico.

3.3 FATORES DE RISCO CLÍNICOS PARA LITÍASE EM USUÁRIOS DE TIRZEPATIDA

Os principais determinantes incluem fatores metabólicos, terapêuticos e individuais. Entre os metabólicos, destacam-se obesidade prévia, resistência insulínica, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2. No âmbito terapêutico, associam-se maior risco a doses elevadas, escalonamento rápido, uso prolongado e perda ponderal superior a 10% em curto intervalo. Quanto aos fatores individuais, observam-se maior suscetibilidade em pacientes do sexo feminino, idade acima de 40 anos, história prévia de colelitíase e sedentarismo. Indivíduos com antecedentes biliares apresentam risco significativamente aumentado.

3.4 MECANISMOS ASSOCIADOS À PANCREATITE

A obstrução biliar por microlitíase, a qual os cálculos biliares de pequeno calibre podem migrar e impactar o ducto pancreático, desencadeando ativação enzimática intrapancreática e resultando em pancreatite aguda.

3.5 ESTÍMULO INCRETÍNICO PANCREÁTICO

Os agonistas do receptor de GLP-1 promovem aumento da atividade das células acinares, podem elevar os níveis de enzimas pancreáticas e, em indivíduos suscetíveis, favorecer processo inflamatório pancreático.

3.6 ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A hipertrigliceridemia, lipotoxicidade e inflamação sistêmica constituem fatores que elevam o risco de comprometimento pancreático.

3.7 FATORES PREDISPONETES À PANCREATITE EM USUÁRIOS DE TIRZEPATIDA

Os fatores predisponentes à pancreatite em usuários de tirzepatida podem ser estratificados conforme o nível de risco. Entre os de alto risco, incluem-se história prévia de pancreatite, litíase biliar conhecida, hipertrigliceridemia, usoconcomitante de fármacos com potencial pancreatotóxico e consumo de álcool.

No grupo de risco moderado, destacam-se perda ponderal acelerada, diabetes mellitus mal controlado e obesidade visceral. Sinais clínicos de alerta incluem dor epigástrica persistente, náuseas intensas e elevação de amilase e lipase séricas; a não valorização desses achados configura falha clínica relevante.

3.8 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Dados provenientes de ensaios clínicos e sistemas de farmacovigilância indicam aumento da incidência de eventos biliares em usuários de agonistas do receptor de GLP-1, com litíase predominantemente associada à perda ponderal. A ocorrência de pancreatite é incomum, porém potencialmente grave. A relação causal permanece em debate, embora biologicamente plausível; a negação dessa possível associação constitui simplificação inadequada.

O monitoramento clínico recomendado inclui avaliação prévia e acompanhamento durante o tratamento. Antes do início, recomenda-se ultrassonografia abdominal, perfil lipídico e investigação de antecedentes biliares e pancreáticos. Durante o uso, deve-se avaliar sintomas biliares, monitorar enzimas pancreáticas na presença de manifestações clínicas e acompanhar a velocidade de perda ponderal. A suspensão imediata está indicada diante de pancreatite confirmada, dor abdominal persistente sem etiologia definida ou diagnóstico de colecistite aguda.

3.9 MANEJO PREVENTIVO

Deve-se evitar redução ponderal excessivamente rápida, uma vez que a mobilização lipídica intensa favorece supersaturação biliar por colesterol e aumento do risco de litogênese. Recomenda-se ajuste dietético com ingestão lipídica moderada, a fim de manter estímulo fisiológico adequado à contração vesicular e reduzir

estase biliar. Em pacientes estratificados como de alto risco para formação de cálculos, pode-se considerar o uso de ácido ursodesoxicólico em casos selecionados, com o objetivo de reduzir a saturação de colesterol na bile e prevenir a formação de litíase vesicular.

4 CONCLUSÃO

A análise dos determinantes envolvidos no desenvolvimento de litíase vesicular e pancreatite em pacientes em uso de tirzepatida demonstra que tais eventos não decorrem de um único mecanismo isolado, mas de uma interação fisiopatológica complexa entre alterações metabólicas, biliares e pancreáticas. A redução da motilidade da vesícula biliar, associada à estase prolongada da bile, cria um ambiente propício para nucleação e crescimento de cristais de colesterol.

Paralelamente, a perda ponderal acelerada induz mobilização hepática de colesterol e aumento de sua excreção biliar, resultando em bile supersaturada e altamente litogênica. Esse processo, frequentemente subestimado, constitui o principal eixo para formação de cálculos.

A pancreatite, por sua vez, apresenta relação predominantemente secundária à litíase biliar, sobretudo pela migração de microcálculos e obstrução transitória da ampola hepatopancreática, desencadeando ativação intrapancreática de enzimas digestivas. Embora o possível efeito pancreático direto das terapias incretínicas permaneça inconclusivo, sua hipótese não pode ser descartada, especialmente diante de alterações metabólicas intensas e do aumento progressivo da exposição populacional ao fármaco.

A identificação precoce de fatores predisponentes — como perda ponderal rápida, história prévia de colelitíase, obesidade, sexo feminino, dislipidemia e diabetes mellitus — é essencial para estratificação adequada do risco. A ausência de monitorização clínica e ultrassonográfica em pacientes suscetíveis representa falha relevante, pois a evolução pode ocorrer de forma silenciosa até manifestações agudas potencialmente graves. Medidas preventivas, incluindo controle da velocidade de perda de peso, ajuste dietético e, em casos selecionados, uso de ácido ursodesoxicólico, podem reduzir a litogenicidade biliar e mitigar complicações.

Apesar dos dados atuais indicarem aumento de eventos biliares e rara ocorrência de pancreatite, o seguimento ainda é limitado para determinação precisa do risco cumulativo a longo prazo. A expansão do uso da tirzepatida tende a tornar esses eventos mais visíveis na prática clínica real. Portanto, a abordagem deve ser baseada em vigilância ativa, avaliação individualizada de risco e intervenção precoce, evitando subestimação de complicações potencialmente graves e garantindo maior segurança terapêutica.

REFERÊNCIAS

FRIAS, J. P. et al. Efficacy and safety of tirzepatide versus placebo as add-on therapy to insulin in patients with type 2 diabetes (SURPASS-5). *The Lancet*, London, v. 398, n. 10300, p. 595-604, 2021.

JASTREBOFF, A. M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022.

LUDVIK, B. et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes (SURPASS- 3). *The Lancet*, London, v. 398, n. 10300, p. 583-598, 2021.

SINGH, S. et al. Glucagon-like peptide 1–based therapies and risk of gallbladder and biliary diseases: systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, Chicago, v. 177, n. 11, p. 1-10, 2017.

SMITS, M. M.; VANRAAIJ, E. P.; TACK, C. J. The role of GLP-1 receptor agonists in gallbladder motility and bile composition. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 339-348, 2016.

BONORA, B. M. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 128, p. 136-144, 2017.

NAU, C. K. et al. Rapid weight loss and risk of gallstone formation: pathophysiology and clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 19, n. 42, p. 1-8, 2013.

PORTINCASA, P. et al. Gallstone disease: pathophysiology and clinical management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Oxford, v. 31, n. 1, p. 1- 10, 2016.

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

ROSENSTOCK, J. et al. Once-weekly tirzepatide versus semaglutide in type 2 diabetes (SURPASS-2). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021.