

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA ISABEL DE SOUSA BARBOSA

**POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE O USO DE ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO
SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1) E CASOS DE PANCREATITE AGUDA**

RECIFE
2024

MARIA ISABEL DE SOUSA BARBOSA

**POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE O USO DE ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO
SEMELHANTE AO GLUCAGON (GLP-1) E CASOS DE PANCREATITE AGUDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Ricardo Brandão

RECIFE
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barbosa, Maria Isabel de Sousa.

Possível relação entre o uso de análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e casos de pancreatite aguda / Maria Isabel de Sousa Barbosa. - Recife, 2024.

42 p. : il.

Orientador(a): Ricardo Brandao

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Análogos do GLP-1. 2. Pancreatite aguda. 3. Reação adversa à medicamento. I. Brandao, Ricardo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 08/10/2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO BRANDAO
Data: 08/10/2024 14:11:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br SILVANA CABRAL MAGGI
Data: 09/10/2024 12:58:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Ma. Silvana Cabral Maggi
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br KAIO HENRIQUE DE FREITAS
Data: 08/10/2024 18:29:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Kaio Henrique de Freitas
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Jane Sheila Higino
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

“Num determinado dia, numa determinada circunstância, você acha que tem um limite. E então você toca esse limite, algo acontece, e de repente você pode ir um pouco mais longe. Com o poder da sua mente, a sua determinação, o seu instinto e a experiência, você pode voar muito alto.”

(Ayrton Senna)

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus e a Nossa Senhora por me guiarem durante toda essa jornada, por serem minha força e meu amparo, desde a realização do sonho de entrar na universidade até os últimos momentos dessa graduação eu sei que sempre estive sendo cuidada por eles.

A minha família, por ser o meu sustento, por sempre me apoiar e acreditar no potencial, especialmente a minha mãe, Marlene, por todo o esforço para que eu pudesse chegar aqui, por batalhar comigo, por fazer tudo o que pode e mais um pouco para que essa minha caminhada fosse o mais tranquilo possível. As minhas tias que sempre foram exemplos de garra e determinação, eu me espelho muito nas mulheres dessa família, elas são meus grandes exemplos e responsáveis pela pessoa que sou hoje.

Aos meus amigos, aqueles de longa data que sempre estiveram torcendo por mim, mesmo com toda a distância, eu nunca esqueço do carinho de vocês. Aqueles que a universidade me proporcionou conhecer, André, Bruno, Cecília e Viviane, obrigado por todo o carinho, empatia, companheirismo e suporte durante esses 5 anos, toda essa trajetória foi muito mais leve graças a vocês, podem ter certeza que tudo o que vivemos juntos foi determinante para que eu pudesse chegar até aqui.

Por último, e não menos importante, sou grata ao meu professor e orientador, Dr Ricardo Brandao pelo acolhimento, por ter me ajudado e por contribuir para que esse trabalho fosse possível.

RESUMO

Os análogos do GLP-1 correspondem à classe de medicamentos que mimetiza os efeitos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e são utilizados no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e que, devido sua atividade em receptores extra pancreáticos, recebeu a aprovação para formulações direcionadas ao tratamento da obesidade e sobrepeso associada a mudanças de hábitos de vida, aumentando a procura pelo medicamento. Durante os ensaios clínicos de produção destes medicamentos foi constatada uma marcante presença de efeitos gastrointestinais considerados leves a moderados, contudo, um evento adverso que despertou atenção foi a elevação das enzimas pancreáticas amilase e lipase na circulação, apesar de não apresentar um mecanismo bem descrito para essa alteração, foi levantado um alerta para uma possível associação entre estes medicamentos e a pancreatite aguda, especialmente diante do aumento de notificações desta reação adversa. Diante disto, este estudo tem como objetivo identificar a possibilidade de desenvolvimento de pancreatite aguda, associada a utilização dos análogos do GLP-1, que pode ser determinada através da avaliação de alteração das enzimas pancreáticas. Para isto, foi realizada uma revisão de literatura integrativa, com a utilização de artigos de boa relevância sobre o tema, dentre os últimos 10 anos, e dados de notificação de agências regulatórias com a finalidade de fomentar a associação destes medicamentos com desfecho inflamatório pancreático. Os principais resultados encontrados demonstram um conflito de dados uma vez que os ensaios clínicos, mesmo diante da influência desses medicamentos no aumento dos níveis séricos de amilase e lipase, informam uma baixa de ocorrência de pancreatite aguda durante ensaios, enquanto os relatos de casos e o sistema de notificação de eventos adversos indicam o crescimento dos casos de pancreatite na realidade da prática clínica. Com isso, conclui-se que novas investigações científicas de segurança devem ser realizadas a fim de acompanhar os dados apresentados no monitoramento pós comercialização destas medicações.

Palavras-chave: análogos GLP-1, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, pancreatite aguda, amilase e lipase.

ABSTRACT

GLP-1 analogues correspond to the class of drugs that mimic the effects of glucagon-like peptide (GLP-1) and are used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Due to their activity on extrapancreatic receptors, they have received approval for formulations aimed at treating obesity and overweight associated with lifestyle changes, increasing the demand for the drug. During the clinical trials for the production of these drugs, a marked presence of mild to moderate gastrointestinal effects was observed. However, an adverse event that attracted attention was the elevation of the pancreatic enzymes amylase and lipase in the circulation. Although there is no well-described mechanism for this change, a warning was raised about a possible association between these drugs and acute pancreatitis, especially given the increase in reports of this adverse reaction. In view of this, this study aims to identify the possibility of developing acute pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogues, which can be determined by evaluating changes in pancreatic enzymes. For this purpose, an integrative literature review was carried out, using highly relevant articles on the subject from the last 10 years, and regulatory agency reporting data with the aim of promoting the association of these drugs with pancreatic inflammatory outcome. The main results found demonstrate a conflict of data since clinical trials, even considering the influence of these drugs on increasing serum amylase and lipase levels, report a low occurrence of acute pancreatitis during trials, while case reports and the adverse event reporting system indicate an increase in cases of pancreatitis in clinical practice. Therefore, it is concluded that new scientific safety investigations should be carried out in order to follow up on the data presented in the post-marketing monitoring of these medications.

Key-words: *GLP-1 analogues, liraglutide, dulaglutide, semaglutide, acute pancreatitis, amylase and lipase.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do GLP-1.	14
Figura 2 - Estrutura da exenatida com áreas em vermelho destacando aminoácidos que diferem dos apresentados no GLP-1.	15
Figura 3 - Estrutura da liraglutida indicando adição de um espaçador acoplado a cadeia de ácido graxo.	16
Figura 4 - Estrutura da dulaglutida e albiglutida, respectivamente.	17
Figura 5 - Estrutura da semaglutida.	18
Figura 6: Fluxograma de seleção dos artigos escolhidos para esta revisão.	23

QUADROS

Quadro 1: Síntese dos ensaios clínicos escolhidos para esta revisão.	25
Quadro 2: Síntese dos relatos de caso escolhidos para esta revisão.	31

GRÁFICOS

Gráfico 1: Número de notificação de eventos adversos associados a Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida e Semaglutida nos últimos 5 anos.	35
Gráfico 2: Casos de Pancreatite em usuários dos análogos do GLP-1 notificados nos últimos 5 anos.	35
Gráfico 3: Porcentagem de casos de Pancreatite associados a cada medicação.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2

DPP-4: Dipeptidil peptidase

EMA: *European Medicines Agency*

FAERS: *FDA Adverse Event Reporting System*

FDA: *Food and Drug Administration*

GLP-1: Peptídeo semelhante ao glucagon

HbA1C: Hemoglobina glicada

SCALE: *Safety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence*

STEP: *Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1	HORMÔNIO GLP-1 E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ANÁLOGOS A SUA ATIVIDADE	14
3.1.1	Exenatida	15
3.1.2	Liraglutida	16
3.1.3	Albiglutida, Dulaglutida e Semaglutida	17
3.2	ATIVIDADES DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NA REDUÇÃO DE PESO	18
3.3	EFEITOS ADVERSOS DOS ANÁLOGOS DO GLP-1	19
3.4	ENZIMAS PANCREÁTICAS E ALTERAÇÕES DOS SEUS NÍVEIS SÉRICOS	20
4	METODOLOGIA	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1	ENSAIOS CLÍNICOS QUE RELACIONAM OS ANÁLOGOS DO GLP-1 COM PANCREATITE	24
5.2	RELATOS DE CASO	30
5.3	DADOS DA FAERS SOBRE O USO DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 E CASOS DE PANCREATITE NO MUNDO	34
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

As substâncias medicamentosas pertencentes à classe de análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) agem em receptores presentes no pâncreas induzindo a liberação de insulina e reduzindo níveis de glucagon, assim possuem aplicação farmacológica direcionada ao tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Além do mais, podem apresentar propriedades extra-pancreáticas promovendo sensação de saciedade e retardo do esvaziamento gástrico, deste modo estudos recentes indicam a utilização de algumas destas substâncias no emagrecimento de pacientes obesos ou com sobrepeso, diminuindo os riscos associados ou não a DM2 (Garvey *et al.*, 2022; Samson; Garber, 2016; Wadden *et al.*, 2021;).

Devido sua ação no trato gastrointestinal, alguns efeitos adversos têm sido associados à utilização de análogos da GLP-1, principalmente sintomas como náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais que tendem a desaparecer com o caminhar do tratamento. Além disso, é conhecida a ação destas substâncias nas células acinares, ainda que não apresente um mecanismo bem descrito, induzindo a liberação de enzimas pancreáticas (Albrechtsen *et al.*, 2016).

Dentre os testes bioquímicos realizados, a avaliação dos níveis séricos de amilase e lipase são utilizadas para mensurar a função exócrina pancreática, pois tratam-se de enzimas que são secretadas e estão envolvidas na digestão de carboidratos e triacilgliceróis, respectivamente. Ao serem analisadas em conjunto funcionam como biomarcadores e são úteis para avaliar possíveis quadros inflamatórios, especificamente quando a concentração destas enzimas encontra-se elevada, relacionado-as ao achado clínico de pancreatite aguda (Ismail, 2017).

Durante os ensaios clínicos envolvendo os análogos testes laboratoriais realizados demonstraram a presença de aumento dos níveis séricos da amilase e lipase nos usuários desses medicamentos, despertando um alerta sobre a segurança dos fármacos em questão (Blevins *et al.* 2011; Nauck *et al.*, 2014; Wilding *et al.*, 2021). Agências reguladoras como a *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), determinaram a partir disto a importância de informar nos rótulos destes medicamentos a sua influência no aumento da concentração destas enzimas, assim como alertar para a necessidade da notificação de casos de pancreatite relacionados à sua utilização (EMA, 2018; FDA, 2019).

Sendo assim, este trabalho tem como objetivo, através de uma revisão integrativa, demonstrar que a capacidade dos medicamentos pertencentes a classe de análogos do GLP-1 em influenciar os níveis séricos de lipase e amilase pode estar associada com o

desenvolvimento de pancreatite aguda dado o número crescente de notificações de efeitos adversos associados a essa classe medicamentosa, principalmente no que diz respeito a patologia inflamatória no pâncreas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Demonstrar a relação entre a utilização dos análogos do GLP-1 e o risco potencial de desenvolvimento de pancreatite aguda.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

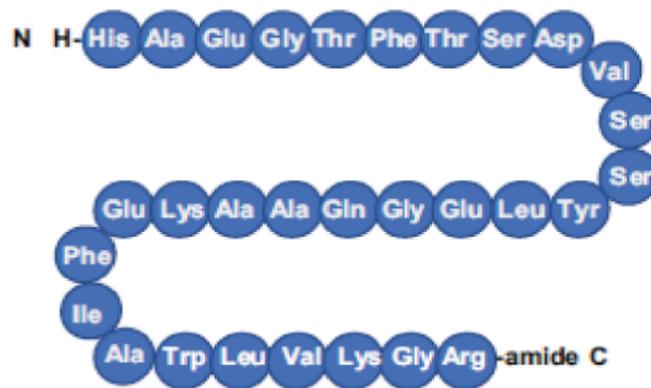
- Realizar uma revisão sobre ensaios clínicos que abordam a presença de pancreatite devido o uso dos análogos do GLP-1;
- Apresentar relatos de casos sobre pacientes que desenvolveram pancreatite aguda devido utilização de um análogo do GLP-1;
- Apresentar dados do Sistema de Relatório de Eventos Adversos da FDA (FAERS) dos últimos 5 anos abordando casos de pancreatite aguda associados aos análogos do GLP-1.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 HORMÔNIO GLP-1 E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ANÁLOGOS A SUA ATIVIDADE

Quando realizamos a ingestão de alimentos, uma série de hormônios gastrointestinais são liberados para que ocorra a digestão e absorção de nutrientes, dentre eles, temos as incretinas, um grupo de substâncias secretadas no intestino diante do estímulo causado pelo aumento da concentração de glicose no organismo. O peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) é o hormônio incretina predominante e sua estrutura composta por 30 aminoácidos é originada do pró-glucagon, por isso apresenta-se de maneira semelhante ao hormônio pancreático, sendo produzido e liberado por células L da mucosa intestinal, encontradas especialmente em região terminal como íleo e cólon (Baynes; Dominiczak, 2015).

Figura 1 - Estrutura do GLP-1.



Fonte: Adaptada de Tschop; Nogueiras; Ahren., 2023.

O mecanismo de ação do GLP-1 é através de receptores acoplados à proteína G presente nas células beta das ilhotas pancreáticas, essa ligação promove o aumento de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) ativando a enzima quinase de proteína A que irá fosforilar proteínas intracelulares ocasionando na liberação de insulina presente em grânulos citoplasmáticos. Consequentemente, o mecanismo regulatório é capaz de suprimir a secreção de glucagon pelas células alfa das ilhotas pancreáticas, promovendo a interrupção da produção endógena de glicose, tendo como resultado de ambos os mecanismos o decréscimo da concentração do açúcar circulante no organismo. Outra função interessante do GLP-1 no organismo é sua capacidade em aumentar a sensibilidade à insulina, o que tende a melhorar a resposta metabólica à glicose (Marshall; Lapsley, 2016).

Devido esta série de mecanismos apresentados, essa substância passou a ser analisada para o desenvolvimento de ferramentas terapêuticas para o tratamento da diabetes mellitus

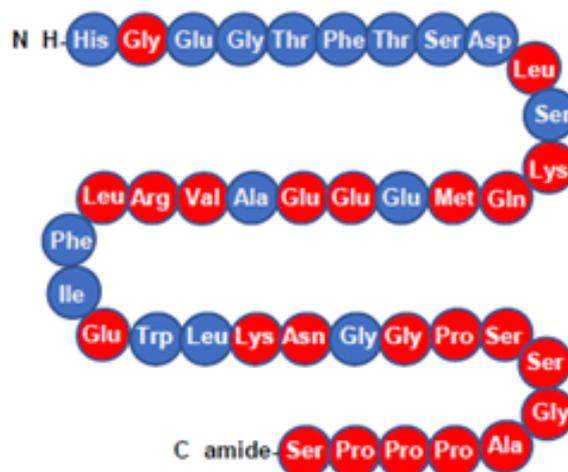
tipo 2 (DM2), isto porque alguns pacientes com DM2 podem apresentar insucesso na terapia com utilização dos demais hipoglicemiantes dado o desenvolvimento de resistência à ação dos hormônios na regulação da glicose, assim a utilização de uma substância capaz de aumentar a sensibilidade à insulina endógena tende a aperfeiçoar o tratamento dos pacientes, seja utilizado como monoterapia ou como terapia adjuvante a medicação já empregada (Brunton; Hilal-Dandan; Knollman, 2019).

Contudo, o GLP-1 possui um tempo de meia vida de cerca de dois minutos, isto porque esse peptídeo é inativado pela enzima Dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), reduzindo rapidamente sua concentração circulante. Assim, foi visto que para a aplicação de substâncias terapêuticas, capazes de mimetizar os efeitos do GLP-1 na redução dos níveis de glicose, dos pacientes com diabetes tipo 2, seria necessário contornar à ação da DPP-4 realizando alterações estruturais nos peptídeos para torná-los resistentes à atividade desta enzima. Desta forma, o análogo exenatida foi inicialmente desenvolvido em uma formulação para administração subcutânea (Bhavsar; Mudaliar; Cherrington, 2013).

3.1.1 Exenatida

A exenatida é um peptídeo de 39 aminoácidos que surgiu como uma versão sintética da exenatida-4, hormônio presente na saliva de um lagarto nativo dos Estados Unidos, e possui 53% de sua estrutura semelhante ao GLP-1 humano, sendo capaz de se ligar a receptores GLP-1 presentes no organismo, mas não sofre ação da DPP-4, assim, permitindo assim que sua atividade terapêutica seja exercida (Bhavsar; Mudaliar; Cherrington, 2013).

Figura 2 - Estrutura da exenatida com áreas em vermelho destacando aminoácidos que diferem dos apresentados no GLP-1.



Fonte: Adaptada de Tschop; Nogueiras; Ahren., 2023.

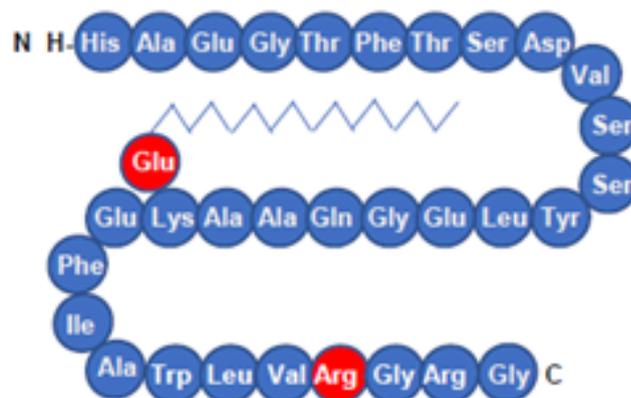
Estudos clínicos feitos com a exenatida, em monoterapia ou adjuvante a outros fármacos para controle glicêmico, identificaram sua capacidade em reduzir significativamente os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) e glicose pós prandial dos pacientes com DM2, desta forma a medicação foi aprovada pela FDA em 2005 sendo comercializada nas concentrações de 5 mcg e 10 mcg (FDA, 2005).

Devido a sua cinética, possui meia-vida média de 2.4h, a administração da exenatida deve ser realizada duas vezes ao dia, antes das principais refeições. Por se tratar de injeções subcutâneas, a aplicação recorrente acaba se tornando uma dificuldade no tratamento paciente, assim surgiu a necessidade de desenvolver um medicamento que fosse capaz de proporcionar a atividade terapêutica com maior duração, facilitando a adesão do paciente ao tratamento (Wysham *et al*, 2020).

3.1.2 Liraglutida

A liraglutida foi o segundo agonista do GLP-1 a ser produzido, um peptídeo de estrutura semelhante ao GLP-1 humano, mas com alterações estruturais que proporcionam o aumento da meia-vida da substância sem alterar sua capacidade de se ligar aos receptores. A adição de um espaçador acoplado a uma cadeia de ácido graxo foi responsável por aumentar o tempo de vida circulante do fármaco, proporcionando sua ligação com proteínas plasmáticas, de tal maneira que a medicação é administrada uma vez ao dia (Knudsen; Lau, 2019).

Figura 3 - Estrutura da liraglutida indicando adição de um espaçador acoplado a cadeia de ácido graxo.



Fonte: Adaptada de Tschop; Nogueiras; Ahren., 2023.

No que diz respeito a sua atividade terapêutica, estudos comparativos indicaram que a liraglutida foi eficaz no controle glicêmico, apresentando a capacidade de controlar a HbA1c até 30% a mais que a exenatida, Esse resultado demonstrou que, além de prolongar a ação do

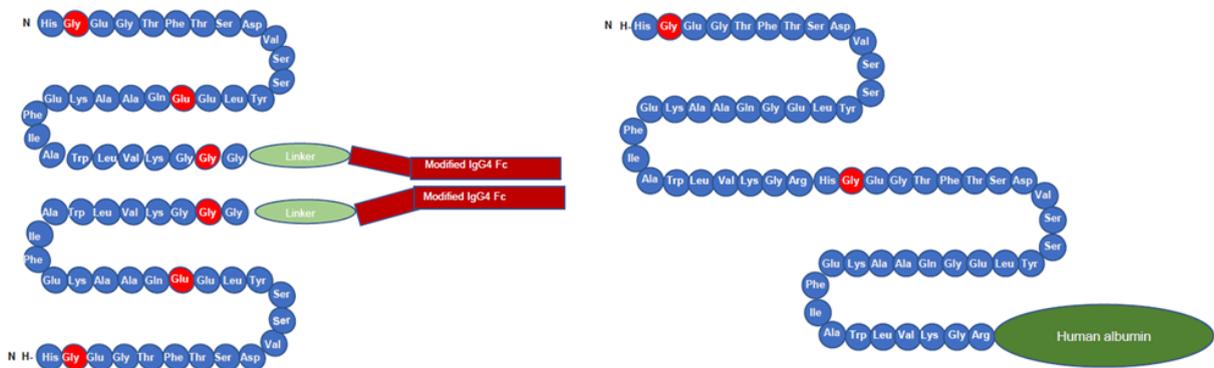
fármaco, as alterações estruturais foram capazes de torná-lo mais potente, o que incentivou a produção de mais análogos com estrutura aperfeiçoada (Zinman *et al.*, 2009).

3.1.3 Albiglutida, Dulaglutida e Semaglutida

Com novas abordagens para desenvolvimento de miméticos do GLP-1 aprimorados, surgiram os medicamentos de administração semanal, inicialmente o princípio por trás das modificações estruturais tinham como objetivo acoplar o peptídeo com grandes estruturas proteicas que retardassem a degradação do fármaco no organismo (Glaesner *et al.*, 2010; Matthews *et al.*, 2008).

A partir de tal mecanismo foram obtidas a albiglutida, por um processo de fusão da molécula de GLP-1 com a albumina, e a dulaglutida, com dois peptídeos acoplados a porção Fc de uma imunoglobulina humana. Ambas as propostas mostraram-se eficazes em prolongar o tempo de meia-vida do fármaco, contudo, tais alterações proporcionaram lenta absorção, desta maneira à administração das medicações devem ser realizadas em sua dose final, ou seja, demandando uma maior concentração do ativo, principalmente no caso da albiglutida (Matthews *et al.*, 2008).

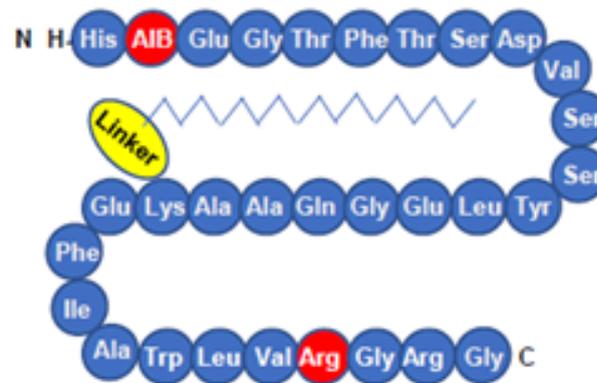
Figura 4 - Estrutura da dulaglutida e albiglutida, respectivamente.



Fonte: Adaptada de Tschop; Nogueiras; Ahren., 2023.

A semaglutida surgiu diante da busca por um medicamento capaz de proporcionar seus efeitos por longa duração, mas com a preocupação de que sua estrutura não gerasse um comprometimento da afinidade pelos receptores, para isto o seu desenvolvimento foi baseado em duas principais estratégias, tendo como base comparativos com a liraglutida: manter a molécula o mais semelhante possível ao GLP-1 humano e utilizar um ácido graxo com alta afinidade com albumina, mas com ligante químico que garantisse que, mesmo na presença da albumina, o peptídeo apresentaria alto potencial pelo receptor GLP-1 (Knudsen; Lau, 2019).

Figura 5 - Estrutura da semaglutida



Fonte: Adaptada de Tschop; Nogueiras; Ahren., 2023.

No que diz respeito a sua eficácia terapêutica, ensaios comparativos para determinar a atividade hipoglicemiante da semaglutida *vs.* placebo foram realizados, foi demonstrado uma diminuição significativa, de forma dose dependente, da hemoglobina glicada com o uso da semaglutida quando comparado ao placebo, além de uma diminuição dos níveis séricos de glucagon no jejum. Tais resultados foram utilizados como respaldo para o avanço nos testes clínicos, culminando na sua aprovação para o tratamento da DM2 (Nauck *et al.*, 2016).

3.2 ATIVIDADES DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 NA REDUÇÃO DE PESO

Ainda nos ensaios clínicos, um desfecho secundário observado durante as semanas de testes, para aprovação destes medicamentos, foi a redução expressiva de peso nos usuários dos análogos do GLP-1, especialmente em pacientes obesos ou com sobrepeso, associado ou não à diabetes. Tal efeito é explicado pela ação da substância em receptores de GLP-1 presentes no hipotálamo capazes de promover sensação de saciedade e reduzir a ingestão de alimentos, além de sua ação local, no trato gastrointestinal, promovendo o retardo do esvaziamento gástrico a partir da diminuição de sua motilidade, desta forma a utilização da medicação torna-se relevante para a perda significativa do peso elevado, um fator de risco, na população diabética (Garvey *et al.*, 2022; Nelson e Cox, 2013; Wadden *et al.*, 2021).

Inicialmente estas medicações, mesmo desenvolvidas para diabetes, passaram a ter a indicação “*off label*” para redução de peso até que fossem concluídos os testes voltados para verificação do emprego do medicamento na redução de peso em paciente obesos (Nauck *et al.*, 2016; Wilding *et al.*, 2021).

O programa “Safety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence” (SCALE) surgiu por meio de uma série de ensaios, realizados para determinar a atividade da liraglutida na perda de peso, em pacientes obesos ou com sobrepeso associado à comorbidades. Estes

estudos acompanhavam os pacientes durante semanas utilizando da liraglutida, uma vez ao dia na dose de 3mg, e ao final do tratamento foi possível identificar uma redução significativa do peso e circunferência de cintura dos pacientes (Davies *et al.*, 2015; Pi-Sunyer *et al.*, 2015).

Os ensaios clínicos “Semaglutide Treatment Effect in People with obesity” (STEP) foram essenciais para a aprovação do medicamento no tratamento da obesidade, através deles foram realizados uma série de estudos com análises da circunferência de cintura e quadril, assim como redução corporal basal dos pacientes, que determinaram a efetividade da semaglutida no controle do peso, mas em uma concentração diferente da utilizada para o tratamento da DM2 (Garvey *et al.*, 2022; Wadden *et al.*, 2021).

Como resultado, atualmente, temos duas medicações no mercado aprovadas, especificamente para o controle de peso na obesidade ou no sobrepeso, adjuvante a dietas de baixa caloria e atividades físicas. Contudo, a popularização da capacidade desses medicamentos em promover a perda de peso tem sido interpretada de maneira equivocada, levando ao crescimento do uso da substância para fins estéticos. Tal prática desperta preocupação dado os riscos potenciais envolvendo o uso indiscriminado de medicamentos, seja pelos efeitos adversos associados às substâncias ou até mesmo os impactos a longo prazo na saúde da população (Buttigieg, 2023).

3.3 EFEITOS ADVERSOS DOS ANÁLOGOS DO GLP-1

Os eventos adversos mais associados aos análogos do GLP-1 estão relacionados com o local de atividade terapêutica do hormônio, ou seja, grande parte dos efeitos corresponde a sintomas gastrointestinais, dentre eles os mais recorrentes são náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, e muitas vezes são responsáveis pela interrupção do tratamento pelos usuários (Bhavsar; Mudaliar; Cherrington, 2013; Mathieu *et al.*, 2016).

Em um ensaio realizado para avaliar a atividade da liraglutida, no tratamento da obesidade em adolescentes durante 56 semanas, foram relatados eventos de gravidade leve a moderada, ocorrendo à descontinuação do tratamento em 10 participantes devido aos efeitos gastrointestinais, onde a maioria ocorria nas semanas iniciais de tratamento diante do escalonamento de dose da medicação, ou seja, os sintomas mostravam-se mais presentes diante do aumento da dose (Kelly *et al.*, 2020).

Durante ensaios comparativos da dulaglutida com a sitagliptina, um antidiabético existente no mercado, foi observada uma maior incidência de eventos adversos gastrointestinais associados à utilização da dulaglutida. Dentre eles, um interessante achado laboratorial foi o aumento do valor mediano das enzimas lipase e amilase, mesmo que dentro

da faixa normal, algo que já foi observado em análises anteriores com a exenatida e liraglutida (Blevins *et al.*, 2011; Nauck *et al.*, 2014).

Diante dos casos de aumento das enzimas pancreáticas nos estudos anteriores, durante os ensaios clínicos de desenvolvimento da semaglutida, não foi permitida a participação de pacientes com histórico de pancreatite aguda ou crônica. Ainda assim, durante as análises de segurança e tolerabilidade foi demonstrado o aumento significativo das atividades de lipase e amilases até o final do tratamento com as doses de semaglutida (Seino *et al.*, 2018).

Dado o risco associado a estes eventos, a FDA teve a preocupação em realizar o acompanhamento pós comercialização dos medicamentos pertencentes à classe de análogos do GLP-1, solicitando a notificação de eventos adversos no seu sistema, o FAERS. Além disso, foi determinado por agências reguladoras a apresentação na bula do medicamento sobre o risco potencial e recomendação de descontinuidade do uso destas medicações em caso de suspeita de pancreatite (EMA, 2022; FDA, 2022).

3.4 ENZIMAS PANCREÁTICAS E ALTERAÇÕES DOS SEUS NÍVEIS SÉRICOS

As enzimas pancreáticas funcionam como marcadores da função exócrina, isto porque são substâncias liberadas na forma inativa, que são ativadas ao chegarem no intestino e auxiliam na digestão de nutrientes da nossa alimentação, dentre elas temos a amilase e a lipase que, respectivamente, são responsáveis pela quebra de carboidratos e triglicerídeos, logo, alterações das suas atividades plasmáticas podem indicar o mau funcionamento do pâncreas (Baynes; Dominiczak, 2015).

A amilase é o marcador bioquímico mais utilizado, contudo apresenta baixa especificidade para função pancreática, visto que existem outros fatores que podem causar a elevação sérica de atividade desta enzima, como inflamações nas glândulas salivares ou quadros de macroamilasemia, por isso existe a recomendação da sua dosagem em conjunto a amilase excretada pela urina com o objetivo de direcionar o diagnóstico (Marshall e Lapsley, 2016).

Por apresentar a maior parte de sua concentração sanguínea oriunda da secreção pancreática, a lipase mostra-se mais específica para o diagnóstico de inflamação no pâncreas, e por isso é comumente realizada a medição de sua atividade em associação à amilase sérica para uma maior precisão. Além disso, a lipase possui um tempo de vida circulante superior à amilase, aumentando a janela de diagnóstico (Ismail, 2017).

A pancreatite aguda consiste em uma doença inflamatória em que as enzimas são ativadas ainda nas células pancreáticas, desta forma lesam o tecido, promovendo irritação e produção de citocinas no próprio tecido. Dado o mecanismo desta patologia, é comum que o paciente apresente fortes dores abdominais, e em casos mais graves acompanhado de náuseas e vômitos, que também são utilizadas como critério do diagnóstico da doença junto a elevação sérica das enzimas em até 3 vezes o valor de referência (Ismail, 2017).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura, conforme delineado por Mendes; Silveira; Galvão, (2008), cujo objetivo é sintetizar conhecimentos a respeito de um determinado tema a partir da identificação e análise de resultados obtidos pela integralização de diferentes estudos e abordagens sobre o mesmo assunto. A construção de uma revisão integrativa é realizada nas seis seguintes etapas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

Desta maneira, as buscas para a construção deste estudo foram realizadas com base na pergunta norteadora “É possível utilizar dos níveis séricos das enzimas amilase e lipase para associar o uso dos análogos de GLP- 1 com risco potencial de pancreatite aguda?” utilizando o método PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), onde foi definido os seguintes parâmetros:

- População: Usuários dos análogos de GLP-1
- Intervenção: acompanhamento dos níveis séricos de enzimas pancreáticas
- Comparação: parâmetros de diagnóstico
- Desfecho: pancreatite aguda

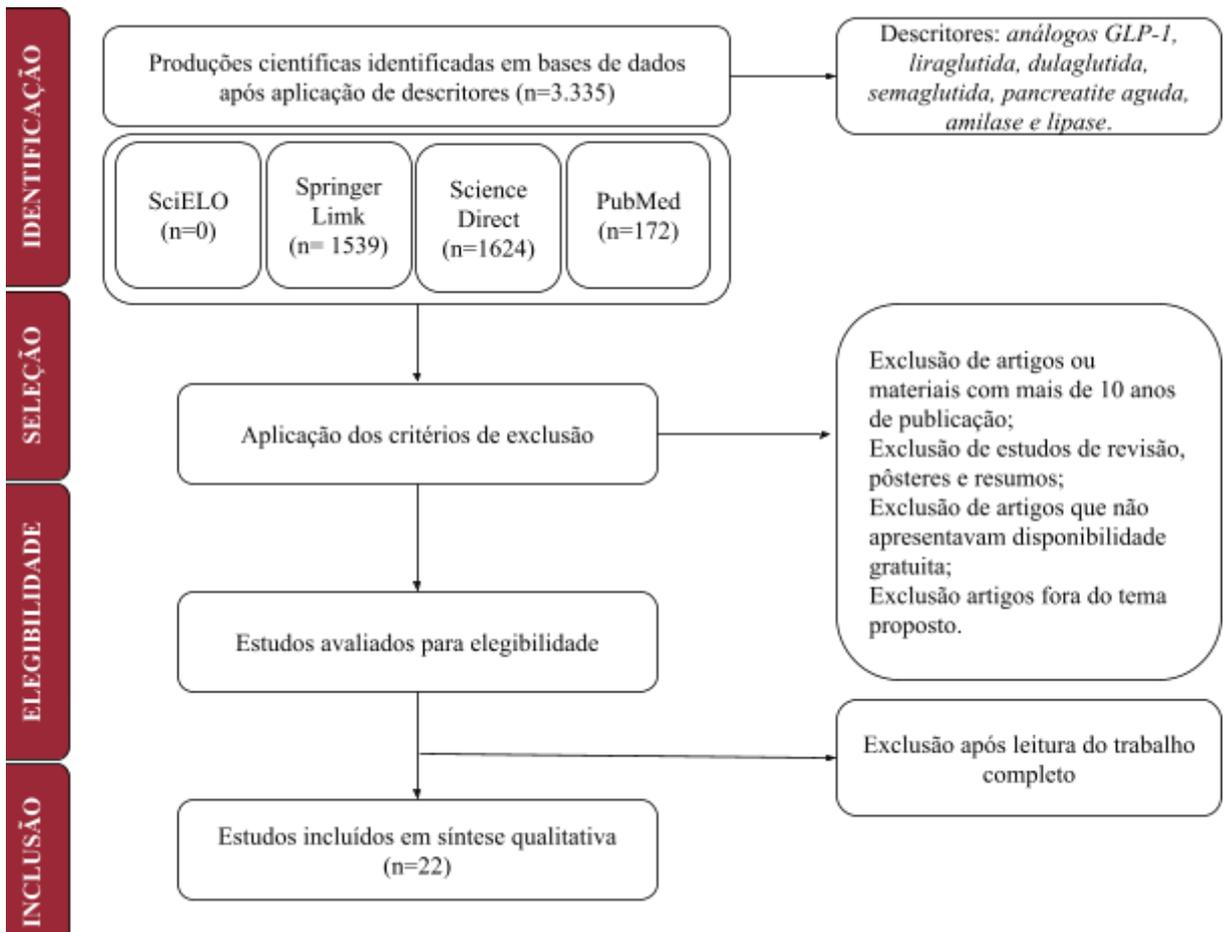
Para isto, a busca de artigos deverá ser realizada em bases de dados eletrônicas como Science Direct, PubMed, Springer Nature e Scielo, utilizando os seguintes descritores: *análogos GLP-1, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, pancreatite aguda, amilase e lipase.*

Em relação aos critérios de inclusão, foram considerados apenas os artigos publicados nos últimos 10 anos, com objetivos de trabalhar as informações mais recentes acerca do tema proposto; idiomas em português ou inglês; ensaios clínicos e relatos de casos.

Como critério de exclusão teremos: artigos ou materiais com mais de 10 anos de publicação; estudos de revisão, pôsteres e resumos, artigos duplicados; artigos que não apresentavam disponibilidade gratuita e artigos fora do tema proposto.

A figura 6 mostra o fluxograma do processo de seleção das publicações nas bases de dados eletrônicas.

Figura 6 - Fluxograma de seleção dos artigos escolhidos para esta revisão



Fonte: Autoria própria (2024)

A análise das notificações presentes no Sistema de Relatório de Eventos Adversos da FDA (FAERS) foi realizada através do acesso ao site pelo link: (<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>). Os dados foram filtrados com a utilização do nome das substâncias “*liraglutida*” “*dulaglutida*” “*semaglutida*” “*exenatida*” e delimitando aos anos de 2019-2023. Em seguida a busca era direcionada ao grupo de eventos adversos e por último, ao evento adverso propriamente dito.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante as buscas realizadas nas bases de dados e o cruzamento dos descritores citados anteriormente para identificar evidências capazes de associar um aumento das enzimas pancreáticas com o uso de análogos do GLP-1 foram encontrados 3.335 publicações, das quais 22 produções foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Destes 22 estudos, 13 tratavam-se de ensaios clínicos e 9 trabalhos referiam-se a relatos de caso. Os trabalhos que se referem a ensaios clínicos estão sumarizados na seção 5.1, enquanto que os relatos de caso estão apresentados na seção 5.2.

5.1 ENSAIOS CLÍNICOS QUE RELACIONAM OS ANÁLOGOS DO GLP-1 COM PANCREATITE

Os ensaios clínicos utilizados nesta revisão estão sumarizados quanto ao autor, ano, título, objetivo e desfecho do trabalho no quadro 1.

Quadro 1 - Síntese dos ensaios clínicos escolhidos para esta revisão

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	DESFECHO
Nauck <i>et al.</i> , 2014.	Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5)	Comparar eficácia e segurança de duas doses semanais da dulaglutida à sitagliptina em pacientes não controlados, tratados com metformina, com diabetes tipo 2.	Comparado com sitagliptina, ambas as doses de dulaglutida (0,75 mg e 1,5 mg) foram associadas a aumentos médios significativamente maiores na lipase sérica, amilase total e amilase pancreática.
Giorgino <i>et al.</i> , 2015	Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2)	Comparar eficácia e segurança da dulaglutida uma vez por semana com insulina glargina diária, ambas combinadas com doses máximas toleradas de metformina e glimepirida em pacientes com diabetes tipo 2.	Aumento médio das enzimas pancreáticas dentro da faixa normal foram observados no grupo dulaglutida em comparação com a glargina, assim como o aumento do número de paciente com elevações transitórias da lipase mais que três vezes o valor normal.
Nauck <i>et al.</i> , 2016	Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial	Comparar eficácia e segurança do liraglutida versus lixisenatida como complemento à metformina em pacientes com DM2	Os níveis séricos de amilase e lipase aumentaram da linha de base até a semana 26 com ambos os tratamentos, mas em maior extensão com liraglutida. Um total de 27 pacientes (15 com liraglutida, 12 com lixisenatida) apresentaram lipase \geq três ou mais vezes o valor normal.
Marso <i>et al.</i> , 2016	Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes	Acompanhar a utilização de semaglutida por 104 semanas para estabelecer a segurança, principalmente cardiovascular, de novas terapias para diabetes tipo 2.	Os níveis de lipase e amilase foram significativamente maiores no grupo semaglutida do que no grupo placebo (Lipase: elevada: 63,8% contra 48,1% e Amilase elevada: 39,3% contra 31,6%, dos pacientes tratados com semaglutida e o placebo, respectivamente).
Nauck <i>et al.</i> , 2017	Assessment of Pancreas Safety in the Development Program of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide	Avaliar o risco de pancreatite aguda durante o tratamento com dulaglutida, placebo e comparadores ativos em ensaios de fase 2/3 com dulaglutida.	Aumentos nos valores medianos de lipase e amilase pancreática dentro da faixa normal foram observados. 7 casos de pancreatites aguda foram confirmados, sendo dulaglutida n = 3, placebo n = 1, sitagliptina n = 3
Smits <i>et al.</i> , 2017	Pancreatic Effects of Liraglutide or Sitagliptin in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial	Avaliar efeitos da liraglutida e sitagliptina na fisiologia e morfologia pancreática exócrina	A liraglutida aumentou os níveis de lipase após 6 semanas e a sitagliptina aumentou os níveis de amilase após 2 e 6 semanas. Nenhum deles alterou a morfologia pancreática, embora a liraglutida tendesse a aumentar o volume.
Steinberg <i>et al.</i> , 2017a	Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial	Avaliar os níveis séricos de amilase e lipase e a taxa de pancreatite aguda em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular randomizados para liraglutida ou placebo e observados por 3,5–5,0 anos.	Em comparação ao grupo placebo, pacientes tratados com liraglutida apresentaram aumentos na lipase e amilase séricas de 28,0% e 7,0%, respectivamente. A liraglutida também foi associada a aumentos na proporção de pacientes com níveis enzimáticos elevados ao longo da terapia, incluindo alguns com aumentos de três vezes ou mais na lipase
Steinberg <i>et al.</i> , 2017b	Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in	Descrever os níveis de atividade da amilase/lipase e eventos de pancreatite aguda	Ao longo de 56 semanas, a liraglutida 3,0 mg versus placebo foi associada a aumentos nos níveis médios de 7% (amilase) e

	Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program	nos ensaios de controle de peso com uso da Liraglutida	31% (lipase), respectivamente. Treze participantes desenvolveram PA: 12 por tratamento com liraglutida 3,0 mg e um com placebo.
Ahmann <i>et al.</i> , 2018	Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial	Comparar eficácia e segurança de semaglutida 1mg com exenatida de liberação prolongada em indivíduos com DM2	Os níveis médios de lipase e amilase aumentaram de forma semelhante em 56 semanas nos dois grupos (em 19% e 29% com semaglutida e em 15% e 32% com exenatida ER, respectivamente). Duas ocorrências de pancreatite aguda leve confirmada por EAC ocorreram com semaglutida e três com exenatida ER.
Lingvay <i>et al.</i> , 2018	A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin	Investigar a eficácia e a segurança da semaglutida uma vez ao dia em comparação com a liraglutida uma vez ao dia e o placebo em pacientes com diabetes tipo 2.	Os valores médios de lipase e amilase da linha de base até a semana 26 foram significativamente aumentados para todas as doses de semaglutida e liraglutida em comparação com o grupo placebo.
Rodbard <i>et al.</i> , 2018	Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial	Demonstrar atividade da semaglutida em comparação ao placebo no controle glicêmico como complemento à insulina basal de pacientes DM2.	A atividade média da lipase e da amilase aumentou significativamente da linha de base até o final do tratamento com ambas as doses de semaglutida em comparação com o placebo.
Frias <i>et al.</i> , 2021	Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11)	Comparar eficácia e segurança da dulaglutida nas dose de 3 mg e 4,5 mg versus 1,5mg em pacientes com DM2 utilizando metformina.	Seis casos de pancreatite foram confirmados pelo comitê de classificação de eventos clínicos.
Ji <i>et al.</i> , 2021	Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial	Avaliar a eficácia e segurança da semaglutida uma vez por semana versus sitagliptina uma vez ao dia com adição de metformina em pacientes com diabetes tipo 2.	Os níveis de amilase e lipase aumentaram em todos os grupos de tratamento e na semana 30 o aumento de amilase e lipase foi maior com ambas as doses de semaglutida do que com sitagliptina. Um evento de pancreatite agudo foi confirmado pelo comitê de classificação de eventos clínicos no grupo de semaglutida 1,0mg.

Fonte: Autoria própria (2024)

Os artigos selecionados apresentaram resultados relevantes para associação do uso de análogos do GLP-1 e o aumento sérico das enzimas pancreáticas, de tal maneira que é possível afirmar que esses medicamentos são responsáveis por elevar o nível circulante de lipase e amilase no organismo.

O estudo de Marso *et al.* (2016) foi realizado com o objetivo de avaliar a segurança da semaglutida, principalmente cardiovascular, através de um estudo comparativo com placebo durante um período de 104 semanas. Durante a análise do perfil de segurança, foi possível observar uma recorrência maior de eventos adversos gastrointestinais associados à semaglutida em comparação ao placebo, assim como o aumento dos valores de lipase e amilase. De acordo com os dados apresentados, 63,8% dos pacientes tratados com a semaglutida apresentaram os níveis de lipase igual ou acima do limite superior normal, enquanto no grupo com placebo ocorreu aumento em apenas 48,1% dos pacientes. No que diz respeito à amilase, o percentual de pacientes com níveis séricos elevados não foi tão discrepante entre os grupos, contudo, ainda assim, foi mais significativo nos usuários de semaglutida em um total de 39,3% dos pacientes, contra 31,6% dos pacientes no grupo placebo.

Assim como no estudo de Rodbard *et al.* (2018), que ao avaliar os efeitos da semaglutida na insulina basal em pacientes com diabetes tipo 2, utiliza duas diferentes doses de semaglutida no ensaio, 0,5 e 1 mg, e ambas levaram a um aumento significativo da lipase e amilase nos pacientes quando comparadas ao placebo. Já Nauck *et al.* (2014) compararam efeitos da dulaglutida e da sitagliptina durante 52 semanas e dentre os desfechos de segurança foi observado um aumento nos valores de lipase sérica, amilase total e amilase pancreática com ambas medicações. Dentre os dados apresentados, é possível observar que no grupo dos pacientes que recebeu a dulaglutida na dose de 1,5mg, contendo 304 pacientes, 124 apresentaram elevação da lipase e 67 apresentaram elevação da amilase, onde 22 e 2 pacientes tiveram esses valores aumentados até 3 vezes mais que o valor normal de lipase e amilase, respectivamente.

Esses ensaios clínicos são avaliados por comitês, que levam em consideração os seguintes efeitos para determinar se o evento adverso relatado pelos pacientes se enquadra em um caso de pancreatite: dor abdominal e elevação das enzimas pancreáticas pelo menos três vezes o limite superior normal, por isso esse acompanhamento torna-se tão relevante.

No trabalho de Giorgino *et al.* (2015), 740 pacientes diabéticos foram acompanhados por 52 semanas utilizando a dulaglutida, separados em grupos de 0,75 mg e 1,5 mg, em comparação a insulina glargina, onde foi possível observar um aumento expressivo das

enzimas pancreáticas, com elevações três vezes acima do limite superior, especialmente de lipase, nos grupos em que os pacientes estavam utilizando qualquer uma das doses do análogo do GLP-1, apresentando 3 casos de pancreatite confirmados pelo comitê de classificação de eventos clínicos. Assim como no estudo de Nauck *et al.* (2016) é relatado o aumento do nível sérico de amilase e lipase durante as 26 semanas de acompanhamento dos testes, em maior extensão com o tratamento da liraglutida com presença de 15 pacientes apresentando a lipase maior que três vezes o limite superior. Em Lingvay *et al.* (2018) compararam a atividade de dois análogos do GLP-1, a semaglutida e a liraglutida, com um placebo e os ensaios também apresentam um aumento significativo de lipase e amilase, com todas as doses de semaglutida e liraglutida utilizadas, ocorrendo um aumento da lipase em mais de três vezes.

Para verificar especificamente a segurança pancreática destes medicamentos, Smits *et al.* (2017) avaliaram os efeitos da liraglutida e da sitagliptina na fisiologia e morfologia do pâncreas, em pacientes com DM2 utilizando metformina durante 12 semanas, em comparação com um placebo. 55 participantes realizaram exames de sangue que foram coletados no início do teste, e nas semanas 2, 6 e 12 de tratamento, distribuídos nos seguintes grupos: 19 pacientes no grupo liraglutida 1,8 mg, 19 pacientes no grupo sitagliptina 100 mg e 17 pacientes no grupo placebo. Durante seis semanas a liraglutida aumentou os níveis de lipase e amilase, especialmente os níveis de lipase quando comparado ao grupo placebo, entretanto, após 12 semanas não foram observadas diferenças entre os grupos placebo e GLP-1. Para a avaliação morfológica do pâncreas, foi realizada ressonância magnética nestes pacientes após 12 semanas, onde foi observada uma tendência de aumento do volume pancreático com o uso da liraglutida.

Algumas limitações foram apresentadas nesse estudo, como uma amostra relativamente pequena e tratamento por um curto prazo, além disso a maioria dos pacientes envolvidos neste ensaio fizeram uso de metformina que, segundo estudos em modelo animal utilizados como base deste ensaio, pode atenuar os efeitos adversos pancreáticos em terapias realizadas com análogos do GLP-1.

Abrangendo uma maior faixa de participantes, Steinberg *et al.* (2017a) resolveram avaliar os níveis séricos de amilase e lipase, assim como avaliar a presença de casos de pancreatite aguda, em mais de 9 mil pacientes com DM2 em um estudo randomizado, contento indivíduos do grupo liraglutida ou placebo. Os níveis de lipase e amilase foram medidos no início dos testes e nos meses 6 e 12, após isso, as avaliações foram repetidas anualmente até um período de 36 meses do início do estudo.

Já a avaliação dos casos de pancreatite foi realizada por um comitê que levavam em consideração a presença de dois dos três critérios de diagnóstico: dor abdominal típica, enzimas pancreáticas séricas elevadas três vezes o limite superior normal e achados de imagem característicos. No grupo da liraglutida os níveis de ambas enzimas apresentaram crescimento durante os 6 primeiros meses do estudo, após esse período os valores mantiveram-se estacionados e persistiram elevados até o fim do estudo, incluindo valores três vezes acima do limite superior.

Ao final do estudo foi realizada uma média das dosagens enzimáticas e foi demonstrado um aumento de lipase e amilase, nos pacientes que receberam liraglutida em comparação ao grupo placebo. A elevação da lipase foi na taxa de 28% e da amilase na faixa de 7%. Os eventos de pancreatite aguda foram julgados pelo comitê de classificação de eventos clínicos e 18 dos 4668 pacientes tratados com liraglutida tiveram os casos confirmados contra 23 dos 4672 participantes do grupo placebo, contudo, 2 dos 23 pacientes do grupo placebo foram diagnosticados com pancreatite crônica.

Além disso, é importante ressaltar que dos 23 casos de pancreatite do grupo placebo, 10 tiveram a causa associada com a presença de cálculos biliares, enquanto nos pacientes com uso da liraglutida houve 7 casos de pancreatite causada por cálculos biliares. Com os dados obtidos, o estudo indica um desenvolvimento semelhante de pancreatite aguda em ambos os grupos, contudo uma problemática deste estudo é que os pacientes poderiam descontinuar o tratamento ou não realizar a dosagem sérica anual até o fim dos 36 meses de estudo, então essa relação entre o número de casos de pancreatite associados com a elevação das enzimas pancreáticas pode ter sido diluída.

Durante ensaios de desenvolvimento da dulaglutida, Nauck *et al.* (2017) realizaram ensaios para avaliar o risco de pancreatite aguda em pacientes com tratamento com dulaglutida nas possíveis doses de 0,75 mg ou 1,5 mg, quando comparado com placebo e outros medicamentos antidiabéticos disponíveis no mercado. Durante o tratamento com dulaglutida ocorreram alterações significativas nas enzimas pancreáticas, de forma dose dependente, quando comparada ao placebo, com ocorrência de uma maior proporção de pacientes com valores iguais ou maiores que três vezes o limite superior normal.

Quando comparada aos outros medicamentos antidiabéticos, a dulaglutida na dose de 0,75 mg causava alterações enzimáticas semelhantes à exenatida e alterações mais significativas do que a metformina e a insulina, já a dulaglutida na dose de 1,5 mg apresentou alterações expressivas quando comparado a todos os demais medicamentos, incluindo o aumento das enzimas em três vezes o limite superior normal Sete eventos de pancreatite

foram confirmados, sendo 3 com dulaglutida, contudo 5 casos foram perdidos durante avaliação, desta forma esses 3 casos podem indicar uma subnotificação. Assim como visto em outros ensaios, o período de exposição de apenas 26 semanas ao medicamento pode ter sido uma limitação nos dados apresentados para determinar a influência pancreática na utilização a longo prazo.

Mediante sua indicação no tratamento da obesidade, ensaios clínicos de segurança pancreática também foram realizados com pessoas obesas com ou sem diabetes fazendo uso de um análogo do GLP-1. Em Steinberg *et al.* (2017b) observaram o impacto da liraglutida na amilase, lipase e pancreatite em paciente com sobrepeso ou obesidade, servindo como estudo complementar a seu ensaio anterior. Para isto, os níveis de lipase e amilase dos pacientes foram monitorados a cada 3 meses durante o tratamento com liraglutida, ao final e no acompanhamento após a última dose do medicamento. Ambas enzimas apresentaram aumento com uso da liraglutida na primeira medicação programada, permanecendo durante o tratamento, em média de 7% e 31% de aumento da amilase e lipase, respectivamente. 31 casos de pancreatite foram julgados pelo comitê de classificação de eventos clínicos e 13 deles foram confirmados, sendo 12 correspondentes ao grupo liraglutida 3 mg.

Ensaios clínicos mais recentes têm apresentado mais casos de pancreatite aguda entre os pacientes presentes nos estudos. Ahmann *et al.* (2018), ao compararem a atividade e segurança da semaglutida com a exenatida de longa duração, em um período de 56 semanas, identificaram não só a elevação de lipase e amilase em ambos os tratamentos, como também confirmada a presença de 5 casos de pancreatite, sendo 2 por semaglutida e 3 pela exenatida. Outro fator observado é que esses eventos adversos tendem a aumentar de acordo com a dose da medicação utilizada. Frias *et al.* (2021) e Ji *et al.* (2021) realizaram ensaios com diferentes doses da medicação e nestes estudos são observados uma maior incidência de pancreatite nas doses elevadas.

5.2 RELATOS DE CASO

Os relatos de caso que relacionam emergências médicas de pancreatite aguda com a utilização de algum análogo do GLP-1 publicados nos últimos 5 anos estão caracterizados no quadro 2.

Quadro 2 - Síntese dos relatos de caso escolhidos para esta revisão

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DO CASO	MEDICAÇÃO ASSOCIADA
Abdelmasih <i>et al.</i> , 2022	A Case of Dulaglutide-Induced Acute Pancreatitis in a Diabetic Patient – A Case Report	Paciente diabético de 77 anos apresentando dor epigástrica, náusea e vômitos por 2 dias. Exame laboratorial identificou uma lipase de 953 e tomografia computadorizada confirmou pancreatite.	Dulaglutida 1,5 mg semanalmente, que foi aumentado para 3 mg
Patel <i>et al.</i> , 2023	Acute Pancreatitis in a Patient Taking Semaglutide	Paciente deu entrada na emergência com queixas de dor abdominal de início súbito localizada no quadrante superior direito. Painel metabólico identificou nível elevado de lipase (4.986; faixa normal: 10-140 U/L)	Semaglutida 0,5 mg uma vez por semana, iniciada dois meses antes da entrada na emergência.
Chaudhry <i>et al.</i> , 2021	Acute Pancreatitis-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis	Paciente deu entrada no pronto socorro com dor epigástrica associada à náusea e vômitos. No painel laboratorial foi identificado nível de lipase > 1300 e na realização de exames de imagem foi constatado pancreatite na cabeça do pâncreas.	Semaglutida 1 mg injeção subcutânea uma vez por semana
Babajide <i>et al.</i> , 2022.	Case Report of Acute Pancreatitis Associated With Combination Treatment of Dulaglutide and Glipizide	Paciente internado com queixas de intensa dor abdominal no quadrante superior direito associada a náuseas e vômitos repetidos. A lipase do paciente era >900U/L e na tomografia foi relatado edema pancreático	10 mg de glipizida diariamente e 0,75 mg de dulaglutida semanalmente
Baker Khan <i>et al.</i> , 2023	Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report	Paciente apresentou-se ao pronto socorro com queixa de dor abdominal associada a náuseas e vômitos. Nos laboratórios do PS, a lipase > 1508 U/L e uma tomografia computadorizada do abdômen mostrou acúmulo de gordura ao redor do pâncreas.	Dulaglutida 1,5 mg por via subcutânea semanalmente. (Em entrevistas posteriores, ele afirmou que sua dose foi aumentada duas semanas antes de 0,75 mg/semana para 1,5 mg/semana.)
Alsaadoun, Aljawhara R.; Alsaadoun, Tariq R.; Al Ghumlas, Abdullah K. 2022	Liraglutide Overdose-Induced Acute Pancreatitis	Paciente deu entrada no pronto socorro com dor abdominal epigástrica aguda associada a náuseas e vômitos. Em uma unidade hospitalar apresentou lipase > 900 e a amilase > 200	uso não supervisionado de Liraglutida para perda de peso, havia aumentado progressivamente a dose até atingir 3 mg
Javed <i>et al.</i> , 2023	Liraglutide-Induced Pancreatitis: A Case Report and Literature Review	Paciente deu entrada na emergência médica com queixa de dor abdominal na região epigástrica associada a ânsias secas e febre. Exames laboratoriais indicaram lipase sérica de 3,389 U/L e exames de tomografia computadorizada mostraram pancreatite edematosa	Liraglutida
Gameil, Mohammed Ali; Elsebaie, Ahmed Hassan., 2020	Mildly symptomatic liraglutide-induced acute pancreatitis in a patient with type 2 diabetes mellitus: a case report	Paciente de 53 anos apresentou-se ao departamento de emergência com desconforto abdominal e vômitos sem dor significativa. Exames identificaram um nível de lipase de 1880 e a amilase sérica de 1060, já a tomografia computadorizada revelou o pâncreas difuso aumentado.	Liraglutida 1,8 mg

Bhat, Salman Zahoor; Goudarzi, Atta., 2021	Necrotizing Pancreatitis Secondary to Dulaglutide Use	Paciente de 69 anos apresentou-se letárgico com dor abdominal difusa associada à náuseas e vômitos. Exames laboratoriais mostraram lipase 2800 unidades/mL, amilase 1185 unidades/mL. Tomografia computadorizada identificou pâncreas aumentado com encalhe peripancreático	Dulaglutida a 0,75 mg semanalmente, e a dose foi aumentada para 1,5 mg semanalmente três dias antes da apresentação
--	---	---	---

Fonte: Autoria própria (2024)

Dentre os 9 casos clínicos selecionados, 7 ocorrem com homens e 2 com mulheres apresentando variação de idade de 25-77 anos. A maioria dos pacientes utilizava a medicação para tratamento da DM2, exceto uma que iniciou o uso para o emagrecimento. Todos os pacientes se dirigiram a unidades de emergência do hospital com queixa principal de dor epigástrica superior, associada a náuseas e vômitos não sanguinolentos, assim como todos apresentaram os níveis de lipase elevado mais de três vezes o limite superior normal.

Nos casos Chaudhry *et al.* (2023), Gameil; Elsebaie (2020) e Javed *et al.* (2023), os pacientes faziam uso há um determinado tempo de algum análogo do GLP-1 como adjuvante à medicação hipoglicemiante, geralmente insulina, exceto o caso do paciente que fazia uso de um inibidor da DPP-4 e agravou seu estado de saúde para uma acidose metabólica devido efeito potencializado da empagliflozina com semaglutida. Nos estudos de Babajide, *et al.* (2022), Baker Khan, *et al.* (2023), Bhat; Goudarzi (2021) e Patel, *et al.* (2023), os pacientes receberam a inclusão ou a indicação de alteração de algum medicamento hipoglicemiante, presente no seu tratamento, por um análogo do GLP-1 cerca de 2-6 meses antes da apresentação do quadro de pancreatite aguda, tempo considerável para o surgimento desta reação adversa, permitindo associar sua origem com a medicação introduzida recentemente.

Em todos os casos, outras possíveis causas da pancreatite foram verificadas, exemplo: uso de álcool, uso de medicamentos, presença de cálculos biliares, uso de drogas, nível de triglicerídeos e histórico de pancreatite na família e, devido a ausência de tais fatores, a pancreatite foi associada ao análogo do GLP-1. Tal argumento pode ser fortalecido pelo estudo de Abdelmasih, *et al.* (2022), neste caso o paciente fazia uso apenas da dulaglutida para o tratamento da DM2 e apresentou os sintomas de pancreatite 2 semanas após indicação médica de ajuste de dose, saindo de 1,5 mg para 3 mg, para determinação da causa coube apenas o medicamento como responsável.

A paciente reportada no estudo de Alsaadoun; Alsaadoun.; Al Ghumlas (2022) desencadeou a pancreatite devido a utilização não supervisionada de liraglutida para o emagrecimento, este caso em questão levanta um alerta devido a facilidade para acesso desta medicação, já que a paciente relatou que realizou a compra sem receita médica, para fins meramente estéticos sem a preocupação dos impactos causados a longo prazo. Ademais, a pancreatite é sempre associada como um fator de risco na pessoa com diabetes, o que não corresponde ao caso dessa paciente, direcionando a potencial causa apenas para a medicação utilizada.

Além da exclusão de outros fatores que poderiam implicar na potencial causa do desenvolvimento da pancreatite, a confirmação do diagnóstico em todos os casos se deu pela:

presença de dor/sensibilidade abdominal, exames laboratoriais com presença apenas da lipase ou lipase e amilase acima de três vezes o valor normal superior e resultado dos exames de imagem por tomografia computadorizada. A avaliação da lipase e amilase nestes pacientes foi de extrema importância para determinar a evolução clínica, através do acompanhamento diário foi observado que os níveis séricos destas enzimas entravam em declínio com a retirada do análogo do GLP-1 e ocasionaram a melhora médica do paciente, demonstrando assim a importância de utilizá-las como parâmetro de monitoramento.

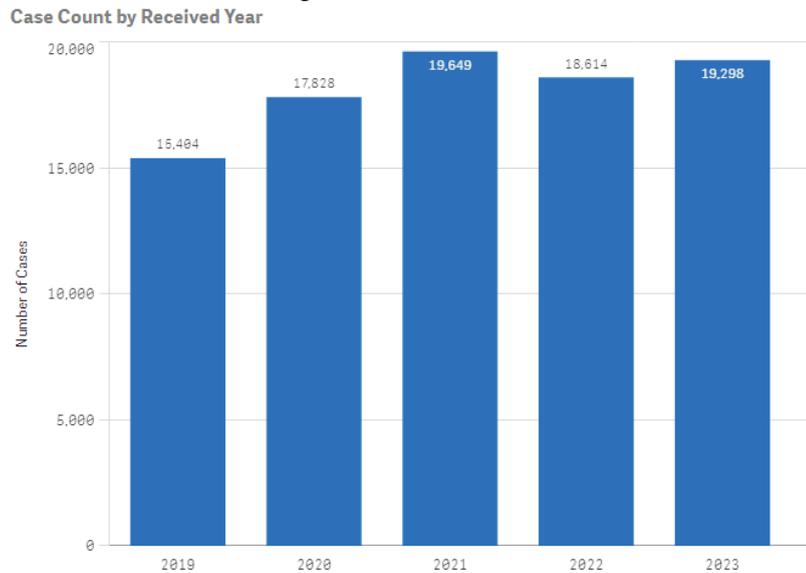
5.3 DADOS DA FAERS SOBRE O USO DOS ANÁLOGOS DO GLP-1 E CASOS DE PANCREATITE NO MUNDO

Diante das possíveis indicações para esta classe de medicamentos, seja no tratamento da DM2 ou no auxílio da perda de peso, é notável o crescimento de sua utilização, junto a isso ocorreu uma preocupação das agências reguladoras, como a FDA, em dar uma atenção para o aumento dos relatórios de notificação de eventos adversos associados a estes medicamentos.

Através do Sistema de Relatório de Eventos Adversos da FDA (FAERS) é possível ter acesso a notificações de vigilância pós-comercialização, sejam elas realizadas por profissionais de saúde ou pacientes, a respeito de alguma medicação. Assim, inicialmente, foi realizada a busca pela substância ativa de cada medicação, evitando nomes comerciais, para melhor representar os fármacos citados durante esta revisão.

Os anos de 2019-2023 foram utilizados nessa triagem de notificações a fim de obter informações mais recentes acerca das reações adversas envolvendo os análogos do GLP-1. É importante ressaltar que a Albiglutida foi descontinuada do mercado dos Estados Unidos em 2017, desta forma os relatórios a respeito dessa substância foram desconsiderados. No gráfico 1 é possível observar um total de 90.793 notificações associadas a Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida e Semaglutida entre os anos de 2019-2023 presente no banco de dados da FAERS, muitos relatos abordam dor no local da aplicação ou casos de má administração da medicação.

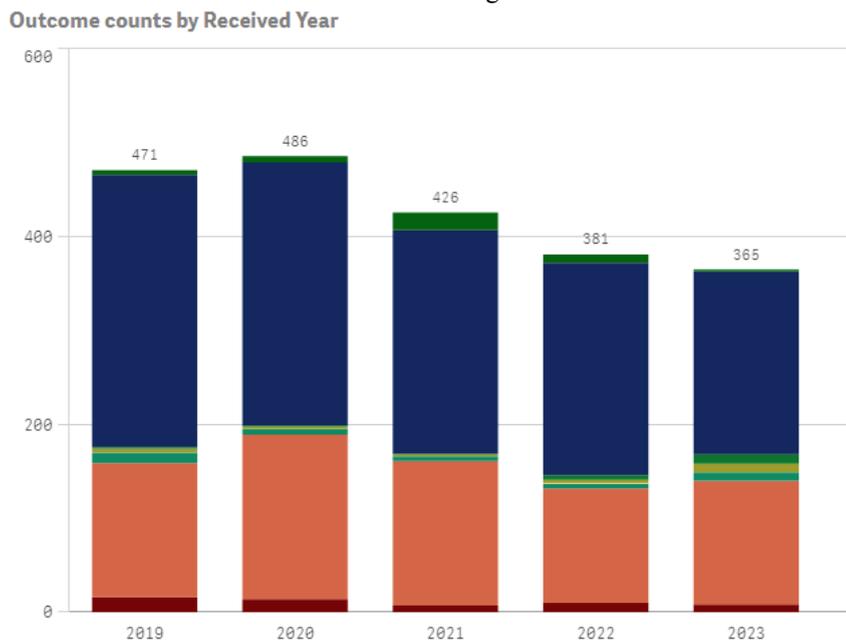
Gráfico 1 - Número de notificação de eventos adversos associados a Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida e Semaglutida nos últimos 5 anos.



Fonte: FAERS (2024).

Dentre estas reações, os eventos gastrointestinais correspondem a 25.760 notificações, tendo o último ano com o maior número de desordens gastrointestinais reportadas: 6.303. Dos sintomas mais recorrentes listados temos náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, eventos esses considerados como leve a moderados e que correspondem com os ensaios clínicos. Contudo, a pancreatite, um evento tido como raro e de forte importância clínica, consiste na 7º reação adversa gastrointestinal mais notificada, com um total de 1.861 casos confirmados, incluindo 1.819 considerados sérios.

Gráfico 2 - Casos de Pancreatite em usuários dos análogos do GLP-1 notificados nos últimos 5 anos.



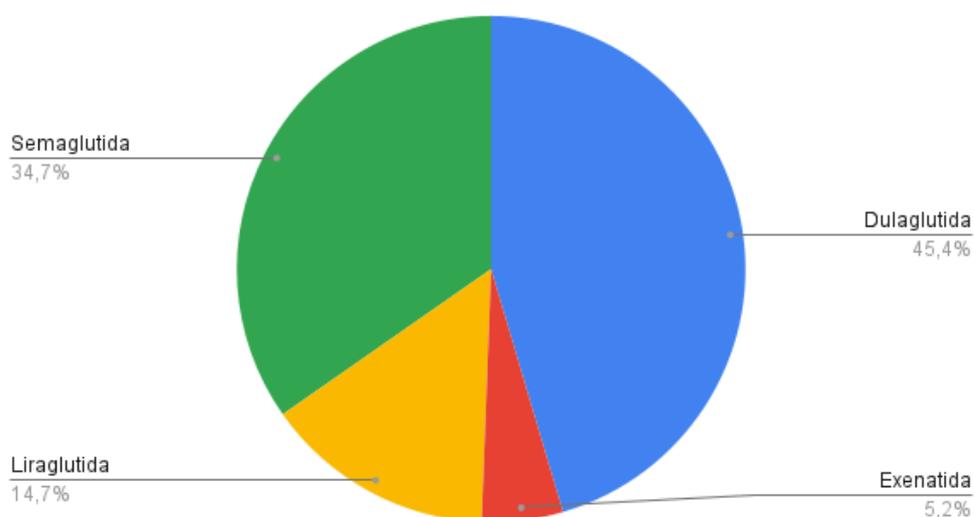
Fonte: FAERS (2024).

No gráfico 2 temos o número de casos de pancreatite notificados entre 2019-2023, uma queda no número de casos tem ocorrido nos últimos 2 anos e parte disso corresponde ao aumento na utilização de um novo análogo do GLP-1, a tirzepatide, que devido sua aprovação muito recente não foi incluído neste estudo, mas que já apresenta dados relativos a pancreatite no último ano. Isso acontece devido à preferência em utilizar as medicações desenvolvidas mais recentemente, esse argumento é sustentado quando podemos destacar que, dos casos de pancreatite notificados no último ano, 200 casos estão associados com a semaglutida.

Quando abordamos cada medicação individualmente, temos a exenatida como uma das medicações menos associadas a eventos gastrointestinais e isso pode estar relacionado com a cinética destas medicações, pois aquelas que possuem meia vida mais longa podem apresentar um acúmulo de fármacos no organismo, ocasionando em uma maior presença de reações adversas.

Gráfico 3 - Porcentagem de casos de Pancreatite associados a cada medicação.

Número de casos de Pancreatite nos últimos 5 anos



Fonte: Autoria própria (2024).

Apesar de não ser a medicação com a maior porcentagem indicada no gráfico 3, a liraglutida tem pancreatite como 4º evento adverso mais notificado, mostrando-se um risco potencial da sua utilização. Já a semaglutida tem apresentado um aumento expressivo, e que segue em crescimento com o passar dos anos, no número de notificações. Mesmo sendo a principal responsável pelo número de casos de pancreatite confirmados no último ano, é possível que a quantidade expressa corresponda a uma baixa notificação, visto que sintomas de náusea, vômito e dor abdominal superior são as reações leves mais notificadas e

correspondem também com manifestações presentes na pancreatite, o que pode corresponder a casos mal interpretados.

Os relatórios realizados no FAERS são de extrema importância, pois a partir do aumento de casos relatados é possível alterar o perfil de segurança de um medicamento. Recentemente a FDA incluiu na bula dos medicamentos a recomendação de descontinuação do uso de semaglutida em caso de pancreatite (FDA, 2020). Estes relatórios também podem demonstrar a existência de um conflito entre os dados presentes nos ensaios clínicos realizados e a incidência de casos na prática clínica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos resultados e discussão presentes nesta revisão integrativa, foi possível identificar que apesar dos dados relacionados a aumento dos níveis séricos das enzimas pancreáticas e da presença de casos de pancreatite aguda confirmadas durante os ensaios clínicos, os estudos relatam que a baixa incidência de casos durante os testes, em contrapartida, uma análise no banco de dados de notificação de eventos adversos pós-comercialização tem a pancreatite como a principal reação gastrointestinal de caráter grave associado a esta classe medicamentosa. Diante da discordância entre os dados encontrados, fica clara a necessidade de conduzir novos ensaios científicos voltados para a segurança pancreática destas medicações, já que o aumento na incidência de casos de pancreatite nos usuários dos análogos do GLP-1 leva a associação do risco potencial destes medicamentos.

Os estudos selecionados nesta revisão apresentaram respostas conflitantes para a pergunta norteadora da pesquisa, visto que, os ensaios clínicos, apesar de confirmarem a influência destas substâncias no aumento de lipase e amilase, não consideram as alterações enzimáticas com caráter significativo para acompanhamento, contudo os relatos de caso atuais demonstram a importância da utilização das enzimas pancreáticas exócrinas para o diagnóstico e monitoramento dos casos de pancreatite ocasionados pela utilização dos miméticos do GLP-1. Todavia, por apresentarem boa atividade nos casos relatados, os marcadores ainda são essenciais e funcionam como complemento para exames de imagem na realização de diagnósticos.

Destarte, espera-se que a temática abordada nesta revisão possa aprofundar a compreensão sobre a influência desta classe medicamentosa na segurança pancreática, e desta forma influenciar na publicação de novos estudos para servir de apoio às atuais evidências científicas que ainda se apresentam limitadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELMASIH, Randa et al. A Case of Dulaglutide-Induced Acute Pancreatitis in a Diabetic Patient—A Case Report. **Journal of the Endocrine Society**, v. 6, Issue Supplement_1, November-December 2022, p. A388–A389
- AHMANN, Andrew J. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. **Diabetes care**, v. 41, n. 2, p. 258-266, 2018.
- ALBRECHTSEN, Nicolai J. Wewer et al. Glucagon-like peptide 1 receptor signaling in acinar cells causes growth-dependent release of pancreatic enzymes. **Cell reports**, v. 17, n. 11, p. 2845-2856, 2016.
- ALSAADOUN, Aljawhara R.; ALSAADOUN, Tariq R.; AL GHUMLAS, Abdullah K. Liraglutide overdose-induced acute pancreatitis. **Cureus**, v. 14, n. 1, 2022.
- BABAJIDE, Oyedotun et al. Case report of acute pancreatitis associated with combination treatment of dulaglutide and glipizide. **Cureus**, v. 14, n. 1, 2022
- BAKER KHAN, Abu et al. Dulaglutide (Trulicity)-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. **Cureus**, v. 15, n. 5, 2023.
- BAYNES, John W.; DOMINICZAK, Marek H. **Bioquímica médica**. Elsevier, 4. Ed., 2015.
- BHAVSAR, Sunil; MUDALIAR, Sunder; CHERRINGTON, Alan. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. **Current diabetes reviews**, v. 9, n. 2, p. 161-193, 2013.
- BHAT, Salman Zahoor; GOUDARZI, Atta. Necrotizing Pancreatitis Secondary to Dulaglutide Use. **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, n. Suppl 1, p. A393, 2021.
- BLEVINS, Thomas et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 5, p. 1301-1310, 2011.
- BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. Artmed Editora, 13. Ed., p. 1082-1083, 2018.
- BUTTIGIEG, G. G. The EMA and Glucagon-Like Peptide-1 Agonists: A Wake-Up Call. **Ann Clin Med Case Rep**, v. 12, n. 6, p. 1-3, 2023
- CHAUDHRY, Arslan et al. Acute pancreatitis-induced euglycemic diabetic ketoacidosis. **Cureus**, v. 13, n. 6, 2021.
- DAVIES, Melanie J. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. **Jama**, v. 314, n. 7, p. 687-699, 2015
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Ozempic: EPAR – Public assessment report. 2018 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ozempic-epar-summary-public_en.pdf)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Wegovy–summary of product characteristics. 2022 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/wegovy-epar-public-assessment-report_en.pdf).

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Byetta (exenatide) approv, 2005 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021773_Byetta_approv.PDF)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Ozempic (semaglutide) Clinical review, 2022 (<https://www.fda.gov/media/166019/download>)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Ozempic (semaglutide) Injection prescribing information, revised. 2020 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209637s003lbl.pdf).

FRIAS, Juan P. et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11). **Diabetes Care**, v. 44, n. 3, p. 765-773, 2021.

GAMEIL, Mohammed Ali; ELSEBAIE, Ahmed Hassan. Mildly symptomatic liraglutide-induced acute pancreatitis in a patient with type 2 diabetes mellitus: A case report. **The Egyptian Journal of Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 26, 2020.

GARVEY, W. Timothy et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. **Nature medicine**, v. 28, n. 10, p. 2083-2091, 2022.

GIORGINO, Francesco et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). **Diabetes care**, v. 38, n. 12, p. 2241-2249, 2015.

GLAESNER, Wolfgang et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 26, n. 4, p. 287-296, 2010.

ISMAIL, Ola Z.; BHAYANA, Vipin. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis?. **Clinical biochemistry**, v. 50, n. 18, p. 1275-1280, 2017

JAVED, Hamna et al. Pancreatite induzida por liraglutida: relato de caso e revisão de literatura. **Cureus**, v. 15, n. 4, 2023.

Ji, Linong et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: a 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 404-414, 2021.

KELLY, Aaron S. et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 22, p. 2117-2128, 2020.

LINGVAY, Ildiko et al. A 26-week randomized controlled trial of semaglutide once daily versus liraglutide and placebo in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled on diet and exercise with or without metformin. **Diabetes Care**, v. 41, n. 9, p. 1926-1937, 2018.

KNUDSEN, Lotte Bjerre; LAU, Jesper. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 155, 2019.

MARSHALL, William J.; LAPSLEY, Marta. **Bioquímica clínica: Aspectos clínicos e metabólicos**. Elsevier Brasil, 2016.

MARSO, Steven P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1834-1844, 2016.

MATHIEU, Chantal et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. **Diabetes care**, v. 39, n. 10, p. 1702-1710, 2016.

MATTHEWS, Jessica E. et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in patients with type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 12, p. 4810-4817, 2008.

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 et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). **Diabetes care**, v. 37, n. 8, p. 2149-2158, 2014.

NAUCK, Michael A. et al. A phase 2, randomized, dose-finding study of the novel once-weekly human GLP-1 analog, semaglutide, compared with placebo and open-label liraglutide in patients with type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 39, n. 2, p. 231-241, 2016

NAUCK, Michael et al. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. **Diabetes Care**, v. 39, n. 9, p. 1501-1509, 2016.

NAUCK, Michael A. et al. Assessment of pancreas safety in the development program of once-weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide. **Diabetes Care**, v. 40, n. 5, p. 647-654, 2017.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Artmed Editora, 6. Ed., p. 698, 2013.

PATEL, Femina et al. Acute pancreatitis in a patient taking semaglutide. **Cureus**, v. 15, n. 8, 2023.

PI-SUNYER, Xavier et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 11-22, 2015.

RODBARD, Helena W. et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 6, p. 2291-2301, 2018.

SAMSON, Susan L.; GARBER, Alan J. A plethora of GLP-1 agonists: decisions about what to use and when. **Current diabetes reports**, v. 16, p. 1-13, 2016

SEINO, Yutaka et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. **Diabetes, obesity and metabolism**, v. 20, n. 2, p. 378-388, 2018.

SMITS, Mark M. et al. Pancreatic effects of liraglutide or sitagliptin in overweight patients with type 2 diabetes: a 12-week randomized, placebo-controlled trial. **Diabetes care**, v. 40, n. 3, p. 301-308, 2017.

STEINBERG, William M. et al. Amylase, lipase, and acute pancreatitis in people with type 2 diabetes treated with liraglutide: results from the LEADER randomized trial. **Diabetes care**, v. 40, n. 7, p. 966-972, 2017a.

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, 2017b.

TSCHÖP, Matthias; NOGUEIRAS, Ruben; AHRÉN, Bo. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. **Diabetologia**, v. 66, n. 10, p. 1796-1808, 2023.

WADDEN, Thomas A. et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1403-1413, 2021

WILDING, John PH et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021

WYSHAM, Carol H. et al. Further improvement in glycemic control after switching from exenatide two times per day to exenatide once-weekly autoinjected suspension in patients with type 2 diabetes: 52-week results from the DURATION-NEO-1 study. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 1, p. e000773, 2020.

ZINMAN, Bernard et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+ TZD). **Diabetes care**, v. 32, n. 7, p. 1224-1230, 2009