

**MECANISMOS NEUROENDÓCRINOS DA RECUPERAÇÃO PONDERAL APÓS A
SUSPENSÃO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**NEUROENDOCRINE MECHANISMS OF WEIGHT RECOVERY AFTER
WITHDRAWAL OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: AN INTEGRATIVE REVIEW**

**MECANISMOS NEUROENDÓCRINOS DE RECUPERACIÓN DE PESO TRAS LA
SUSPENSIÓN DE AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1: UNA REVISIÓN
INTEGRADORA**

 10.56238/revgeov17n3-184

Nathalia Karoline Nunes Ribeiro Machado Lemes

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia

E-mail: nathaliakarolinenrm58@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-5703-4935>

Hiury Vilela Teles

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia

E-mail: hiuryvt@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-5320-650X>

Nicolle de Sousa Guimarães

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia

E-mail: nicolleguimaraes048@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-8179-4680>

Letícia Timóteo Murta

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia

E-mail: Leticiamurtatimoteo@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-1201-2290>

Mariana Luiza Ferreira de Oliveira

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia

E-mail: marianaluizafo@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-9747-034X>

Bruno Luiz Silva

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia

E-mail: bruno.silva@academico.unirv.edu.br

Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-3025-6425>



Marco Túlio Kaji Ferreira dos Santos

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: Marco.santos@academico.unirv.edu.br
Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-0906-7058>

Andressa Cardoso Faria

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: adressacardmed@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-0380-2637>

Karim Salman Oliveira Barreto

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: salman.karim2005@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-5736-1382>

Yasmim Gomes da Silva

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: yasmingomesslv3@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-1606-6065/print>

Ana Cecília Oliveira Maia

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: anaceciliaworkplace@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-3584-5104>

Lavínia do Amaral Paulista

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: lavinia.paulista@hotmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-5396-8754>

Raíssa Teodoro Gouveia

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP) - Campus Mineiros
E-mail: raissateodorogouveia@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-1140-3400>

Valdir Batista Teles Filho

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP) - Campus Mineiros
E-mail: valdirfilhomedfamp@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-5682-5589>

Giovanna Correia Machado

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: giovanna.machado@academico.unirv.edu.br
Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-2723-0573>



Aline Moreira Moraes

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: alinemoraes107@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9925-9685>

Mariana Bueno Carvalho

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP) - Campus Mineiros
E-mail: marianaabuenocarvalho@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-8345-1353>

Maria Fernanda Figueredo Vasconcelos da Nóbrega

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UniEvangélica)
E-mail: Nanda1fvn@gmail.com

Jordanna Sthefany Andrade Xavier

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: jordannasthefany8@gmail.com

Ernandes da Silva Filho

Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
E-mail: ernandes.filho@unirv.edu.br

RESUMO

O objetivo deste estudo é analisar os processos de adaptação metabólica e as alterações hormonais em pacientes com obesidade após o uso de agonistas do receptor de GLP-1, visando identificar os fatores que influenciam o ganho ponderal. A metodologia consistiu em uma revisão integrativa da literatura, baseada em artigos científicos publicados entre 2015 e 2025, indexados em bases de dados como PubMed, LILACS e BDEF. A análise dos 11 estudos selecionados permitiu examinar as reações biológicas adversas ao emagrecimento, com foco na dinâmica entre leptina e grelina e na eficácia da manutenção terapêutica a longo prazo. Os resultados indicam que o acompanhamento médico contínuo é fundamental no manejo da obesidade, especialmente no que se refere à mitigação da termogênese adaptativa e do aumento compensatório da fome após a interrupção do fármaco. Estratégias como a manutenção da farmacoterapia, a educação em saúde sobre a cronicidade da doença e o monitoramento do gasto energético basal mostraram-se eficazes para promover a sustentação do peso perdido e melhorar a saúde cardiometabólica dos pacientes. O estudo reafirma que, devido às adaptações neuroendócrinas que impulsionam a recidiva do peso, a obesidade deve ser tratada como uma doença crônica. Ressalta-se, portanto, a necessidade de protocolos clínicos que priorizem a terapia de manutenção para aprimorar o desfecho clínico de pacientes com resistência metabólica à perda de peso.

Palavras-chave: Obesidade. Agonistas do Receptor de GLP-1. Adaptação Metabólica. Ganho de Peso.



ABSTRACT

The aim of this study is to analyze the metabolic adaptation processes and hormonal changes in obese patients after the use of GLP-1 receptor agonists, aiming to identify the factors that influence weight regain. The methodology consisted of an integrative literature review, based on scientific articles published between 2015 and 2025, indexed in databases such as PubMed, LILACS, and BDENF. The analysis of the 11 selected studies allowed us to examine the adverse biological reactions to weight loss, focusing on the dynamics between leptin and ghrelin and the effectiveness of long-term therapeutic maintenance. The results indicate that continuous medical follow-up is fundamental in the management of obesity, especially regarding the mitigation of adaptive thermogenesis and the compensatory increase in hunger after drug discontinuation. Strategies such as maintaining pharmacotherapy, health education on the chronicity of the disease, and monitoring basal energy expenditure proved effective in promoting the maintenance of lost weight and improving the cardiometabolic health of patients. The study reaffirms that, due to neuroendocrine adaptations that drive weight regain, obesity should be treated as a chronic disease. Therefore, the need for clinical protocols that prioritize maintenance therapy to improve the clinical outcome of patients with metabolic resistance to weight loss is highlighted.

Keywords: Obesity. GLP-1 Receptor Agonists. Metabolic Adaptation. Weight Regain.

RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar los procesos de adaptación metabólica y los cambios hormonales en pacientes obesos tras el uso de agonistas del receptor GLP-1, con el fin de identificar los factores que influyen en la recuperación de peso. La metodología consistió en una revisión bibliográfica integradora, basada en artículos científicos publicados entre 2015 y 2025, indexados en bases de datos como PubMed, LILACS y BDENF. El análisis de los 11 estudios seleccionados permitió examinar las reacciones biológicas adversas a la pérdida de peso, centrándose en la dinámica entre la leptina y la grelina y la eficacia del mantenimiento terapéutico a largo plazo. Los resultados indican que el seguimiento médico continuo es fundamental en el manejo de la obesidad, especialmente en lo que respecta a la mitigación de la termogénesis adaptativa y el aumento compensatorio del apetito tras la interrupción del tratamiento farmacológico. Estrategias como el mantenimiento de la farmacoterapia, la educación sanitaria sobre la cronicidad de la enfermedad y la monitorización del gasto energético basal demostraron ser eficaces para promover el mantenimiento del peso perdido y mejorar la salud cardiometabólica de los pacientes. El estudio reafirma que, debido a las adaptaciones neuroendocrinas que provocan la recuperación del peso, la obesidad debe tratarse como una enfermedad crónica. Por lo tanto, se destaca la necesidad de protocolos clínicos que prioricen la terapia de mantenimiento para mejorar el pronóstico clínico de los pacientes con resistencia metabólica a la pérdida de peso.

Palabras clave: Obesidad. Agonistas del Receptor GLP-1. Adaptación Metabólica. Recuperación de Peso.



1 INTRODUÇÃO

A utilização de agonistas do receptor de Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1), chamados de GLP-1 RA no tratamento da obesidade, fundamenta-se na importância crítica de controlar uma doença crônica e progressiva, que acarreta repercussões significativas no metabolismo sistêmico. Müller et al. (2021) definem a obesidade como uma patologia crônica, progressiva e recidivante, decorrente da desregulação da homeostase energética. Embora fármacos como a Semaglutida e a Tirzepatida tenham revolucionado a terapia ao permitirem reduções ponderais clinicamente significativas — superiores a 15-20% (WILDING et al., 2021) —, a cronicidade da doença torna-se evidente assim que a intervenção farmacológica é interrompida (WILDING et al., 2021; MÜLLER et al., 2021).

Conforme preconiza a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), a interrupção do tratamento farmacológico, sem estratégias de manutenção, resulta, invariavelmente, na recuperação do peso perdido. A literatura demonstra que o organismo humano possui mecanismos redundantes de "defesa do peso", interpretando a redução do tecido adiposo como um sinal de privação energética severa (LEIBEL et al., 1995). Nesse contexto, estudos de larga escala reforçam que a cessação da sinalização incretinomimética conduz a um reganho ponderal significativo na maioria dos pacientes (ARONNE et al., 2024; WILDING et al., 2022).

O cuidado metabólico, conforme ensinado pelo clássico estudo de Leibel et al. (1995), envolve a compreensão de que o corpo humano possui um "set-point" de gordura, defendido vigorosamente por meio da redução da taxa metabólica basal além do previsto pela perda de massa corporal. No caso do uso de análogos de GLP-1, a intervenção médica e multidisciplinar torna-se o pilar central para gerenciar a transição pós-tratamento, considerando que o monitoramento das adaptações neuroendócrinas e da resposta hipotalâmica é essencial para o sucesso a longo prazo (LEIBEL et al., 1995; ARONNE et al., 2024).

De acordo com a literatura fundamental de Leibel et al. (1995) em "*Changes in energy expenditure resulting from altered body weight*", a manutenção da perda de peso é desafiada por uma eficiência metabólica aumentada que favorece o balanço energético positivo. Esse fenômeno fisiológico compromete a adesão do paciente ao tratamento de longo prazo e gera desafios complexos na gestão da cronicidade, culminando em frustração terapêutica quando ocorre a queda na saciedade exógena, o que precipita o reganho de peso (LEIBEL et al., 1995; WILDING et al., 2022).

A modulação hormonal, especificamente o eixo leptina-grelina, é o principal motor dessa recuperação. Com a perda de peso, observa-se redução drástica nos níveis de leptina e um aumento compensatório na grelina, um desequilíbrio que atua para restaurar as reservas energéticas, especialmente após a retirada do GLP-1 sintético (LEIBEL et al., 1995). Em contrapartida, evidências



do estudo STEP 5 indicam que a utilização contínua por até dois anos mostrou-se segura e eficaz para sustentar a perda ponderal, mitigando essas pressões hormonais (WILDING et al., 2022).

Diante desse cenário, a presente pesquisa busca responder à seguinte pergunta norteadora: Como a modulação hormonal (leptina e grelina) após o uso prolongado de agonistas do receptor de GLP-1 influencia o reganho ponderal?

A relevância deste trabalho estende-se à endocrinologia, ao aprimorar as práticas de manejo clínico; aos pacientes, ao alinhar expectativas e prevenir a recidiva; e à comunidade científica, ao consolidar a discussão sobre a indispensabilidade de terapias de manutenção a longo prazo na era das novas incretinas.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

O estudo realizado por Wilding et al. (2021) e publicado no *The New England Journal of Medicine* investigou a eficácia da semaglutida (2,4 mg/semana) no tratamento da obesidade, evidenciando um emagrecimento médio de 14,9% em comparação ao grupo controle. O foco desse estudo recaiu sobre a capacidade dos agonistas de GLP-1 em mimetizar a saciedade e reduzir a ingestão calórica. Conforme mencionado por Müller et al. (2021), o manejo da obesidade deve prever que o corpo reage à perda de peso com uma adaptação metabólica sistêmica, voltada à recomposição das reservas de energia.

A relevância do gasto energético basal no cuidado clínico foi estabelecida pelo estudo de Leibel et al. (1995), demonstrando que a perda de peso induz um declínio metabólico que ultrapassa o que seria esperado apenas pela mudança na composição corporal. Expandindo a compreensão sobre a cronicidade desse processo, Aronne et al. (2024) salientaram a importância da manutenção do tratamento farmacológico, demonstrando no estudo SURMOUNT-4 que a suspensão da tirzepatida resulta em um reganho de 14,8% em um ano, enquanto a manutenção do fármaco promove benefícios adicionais.

Wilding et al. (2022) abordaram o impacto da suspensão da semaglutida no estudo de extensão STEP 1, destacando que os pacientes recuperaram aproximadamente dois terços do peso perdido um ano após a retirada do medicamento. Paralelamente, Garvey et al. (2022), no estudo STEP 5, discutiram o manejo da obesidade a longo prazo, confirmando que a perda de peso só é sustentada sob uso contínuo do fármaco por até 104 semanas. Sob uma ótica teórica, Hopkins e Blundell (2023) identificaram a fome compensatória e o metabolismo basal reduzido como os principais entraves biológicos à manutenção do emagrecimento.

A análise de Zang et al. (2023), por meio de uma meta-análise, corroborou o alto risco de recuperação ponderal após a cessação de terapias com GLP-1 RA, reforçando a necessidade de conscientização sobre a natureza crônica do tratamento. Ryan et al. (2023) salientaram que, embora



novos fármacos apresentem maior potência, o fenômeno do reganho pós-pausa persiste como um desafio fisiológico. Os trabalhos deste corpo de pesquisadores — incluindo Leibel, Müller, Wilding, Aronne, Hopkins e Blundell — convergem para a tese de que a obesidade é, fundamentalmente, uma desregulação da homeostase energética, o que explica o fenômeno do "efeito sanfona".

Dentre os mecanismos destacados, a hipoleptinemia é essencial para entender a resistência à perda de peso. O estudo de Müller et al. (2021) validou que a queda nos níveis de leptina sérica, resultante da redução da massa gorda, sinaliza ao hipotálamo um estado de déficit energético, ativando mecanismos orexígenos que elevam o apetite. Somado a isso, a dinâmica da grelina atua como um catalisador da fome pós-prandial após a interrupção do GLP-1 exógeno.

A detecção precoce do reganho ponderal em pacientes sob dietas isocalóricas pode ser explicada pela redução do gasto energético basal descrita por Leibel et al. (1995); esse monitoramento beneficia a gestão clínica da obesidade. A educação em saúde sobre a cronicidade, defendida por Ryan et al. (2023) e Zang et al. (2023), é indispensável, especialmente diante das observações de Wharton et al. (2020), que apontam dificuldades na adesão dos pacientes a mudanças de estilo de vida isoladas, o que compromete a eficácia das intervenções sem suporte farmacológico de manutenção.

Em síntese, a literatura enfatiza o fato de que mecanismos essenciais da recuperação ponderal, como a adaptação metabólica, a modulação de leptina e grelina e a termogênese adaptativa, são eixos centrais da recuperação do peso, exigindo uma abordagem terapêutica contínua para superar a resistência biológica ao emagrecimento.

2 OBJETIVO

Analisar evidências científicas relacionadas aos mecanismos de adaptação metabólica e modulação hormonal (leptina e grelina) em pacientes com obesidade após o uso prolongado de agonistas do receptor de GLP-1, com o objetivo de identificar os fatores que influenciam a resistência à perda de peso e o reganho ponderal (*weight regain*).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como uma Revisão Integrativa da literatura, método que viabiliza a síntese de múltiplos estudos preexistentes e a análise de dados pertinentes ao tema. O desenvolvimento deste trabalho seguiu o rigoroso protocolo de seis etapas proposto por Mendes, Silveira e Galvão (2008), que consiste em seis etapas sequenciais: 1) definição do tema e elaboração da hipótese; 2) levantamento bibliográfico; 3) seleção e categorização da amostra; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) interpretação dos achados e 6) síntese dos conhecimentos produzidos.



3.1 DEFINIÇÃO DO TEMA E ELABORAÇÃO DA HIPÓTESE

Sob o título “Resistência à perda de peso mediada por adaptação metabólica” a pesquisa destaca a importância da compreensão dos mecanismos biológicos que dificultam a manutenção do peso após a utilização de agonistas do receptor de GLP-1. A escolha desta temática visa sublinhar o caráter crônico da obesidade e a necessidade de estratégias de longo prazo para mitigar o "efeito sanfona" decorrente da descontinuação do tratamento farmacológico.

A pergunta norteadora foi estruturada por meio da estratégia PICO, onde a População (P) compreende indivíduos obesos; a Intervenção (I) refere-se ao uso prolongado e posterior suspensão do GLP-1 RA; a Comparação (C) analisa a influência da modulação hormonal (leptina e grelina) na recuperação ponderal; e o Desfecho (*Outcome* - O) esperado é evidenciar a importância da manutenção terapêutica para assegurar a estabilidade metabólica.

Pergunta Norteadora: Quais são os mecanismos neuroendócrinos e fatores fisiopatológicos que contribuem para a adaptação metabólica e a recuperação ponderal em pacientes após a descontinuação do tratamento com GLP-1 RA?

3.2 BUSCA NA LITERATURA

O levantamento bibliográfico foi realizado entre janeiro e fevereiro de 2026 nas bases de dados PubMed, LILACS e BDENF. Estabeleceu-se o período de 2015 a 2025 para a seleção dos estudos. Para a consulta, foram selecionados descritores indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), sendo utilizados os seguintes: Obesidade (*Obesity*), Agonistas do Receptor de GLP-1 (*GLP-1 Receptor Agonists*), Adaptação Metabólica (*Metabolic Adaptation*) e Reganho de Peso (*Weight Regain*). A busca nas bases de dados ocorreu no período de janeiro a fevereiro de 2026.

3.3 SELEÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises redigidos em português ou inglês. Foram excluídas produções duplicadas, resumos de congressos, teses e dissertações. A seleção final dos artigos seguiu o fluxo sistemático detalhado abaixo:

1. Leitura dos títulos e exclusão dos que não estavam alinhados ao objetivo.
2. Descarte de títulos que não respondiam à pergunta da pesquisa.
3. Remoção de artigos duplicados.
4. Leitura dos resumos e exclusão de estudos irrelevantes ou com delineamentos inadequados.
5. Leitura dos artigos completos para extração e categorização dos dados.
6. Após o cumprimento dessas etapas de análise e filtragem, a amostra final desta revisão integrativa foi constituída por 11 artigos.



Tabela 1 - Etapas de seleção das publicações identificadas pelos descritores: Obesidade, GLP-1 RA, Adaptação Metabólica e Reganho de Peso.

1º	IDENTIFICAÇÃO	Artigos identificados nas bases de dados (N = 1105)	PubMed: 850 LILACS: 155 BDENF: 100
2º	SELEÇÃO	Artigos selecionados para leitura do título e resumo (N = 120)	Artigos removidos por duplicação (N = 45)
3º	ELEGIBILIDADE	Artigos para leitura de texto completo para avaliar elegibilidade (N = 25)	Artigos excluídos pelos critérios de exclusão e inclusão (N = 14)
4º	INCLUSÃO	Artigos incluídos na síntese qualitativa (N = 11)	

Fonte: Adaptado do *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* - PRISMA (PAGE et al., 2021).

3.4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Para a classificação da força das evidências dos estudos selecionados, utilizou-se a hierarquia proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2011), que organiza os delineamentos de pesquisa em sete níveis, sendo o Nível I destinado às metanálises e revisões sistemáticas, e o Nível VII destinado a opiniões de especialistas.

Quadro 1 - Classificação dos níveis de evidências científica

Nível	Descrição do delineamento da pesquisa
I	Evidências provenientes de revisão sistemática ou metanálise de todos os ensaios clínicos controlados aleatorizados relevantes.
II	Evidências derivadas de, pelo menos, um ensaio clínico controlado aleatorizado (ECCA) bem delineado.
III	Evidências obtidas de ensaios clínicos controlados bem delineados, porém sem aleatorização.
IV	Evidências originárias de estudos de coorte ou de caso-controle bem delineados.
V	Evidências derivadas de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos.
VI	Evidências provenientes de um único estudo descritivo ou qualitativo.
VII	Evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas.

Fonte: Adaptado de Melnyk e Fineout-Overholt (2011)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PERFIL DOS ESTUDOS

A partir de 11 publicações selecionadas, foi possível compreender os mecanismos biológicos do reganho ponderal. O Quadro 02 detalha essas informações, caracterizadas pela alta qualidade metodológica, destacando a relevância dos ensaios clínicos e revisões de alto impacto utilizados nesta revisão.



Quadro 02 – Perfil dos estudos sobre adaptação metabólica e ganho ponderal pós-uso de GLP-1 RA.

N	REFERÊNCIAS	MÉTODO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	PERIÓDICOS	PROFISSÃO DOS PESQUISADORES E AMOSTRA
1	Wilding et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (STEP 1) avaliando a eficácia da semaglutida.	2	NEJM, 2021	Médicos e Pesquisadores N=1961
2	Wilding et al. (2022)	Estudo de extensão (STEP 1 extension) sobre ganho de peso após interrupção da droga.	2	Diab. Obes. Metab., 2022	Médicos e Pesquisadores N=327
3	Aronne et al. (2024)	Ensaio clínico (SURMOUNT-4) sobre manutenção vs. suspensão de tirzepatida.	2	JAMA, 2024	Médicos e Pesquisadores N=670
4	Garvey et al. (2022)	Ensaio clínico (STEP 5) avaliando o uso de semaglutida por 104 semanas.	2	Nature Medicine, 2022	Médicos e Pesquisadores N=304
5	Müller et al. (2021)	Revisão integrativa sobre adaptação metabólica e sinalização de saciedade.	1	Endocrine Reviews, 2021	Doutores em Endocrinologia
6	Leibel et al. (1995)	Estudo experimental sobre gasto energético e alteração de peso corporal.	2	NEJM, 1995	Médicos e Fisiologistas N=41
7	Hopkins & Blundell (2023)	Revisão teórica sobre adaptação metabólica e regulação do apetite.	1	J. Clin. Med., 2023	Doutores e Pesquisadores
8	Ryan et al. (2023)	Revisão sobre nova geração de fármacos e cronicidade	1	The Lancet, 2023	Pesquisadores e Clínicos



		da obesidade.			
9	Zang et al. (2023)	Meta-análise sobre o risco de reganho ponderal pós-GLP-1 RA.	1	Clin. Endocrinology, 2023	Estatísticos e Médicos
10	Rubino et al. (2021)	Revisão sobre o papel do trato gastrointestinal na obesidade.	1	Lancet Diab. & Endo., 2021	Médicos e Pesquisadores
11	Wharton et al. (2020)	Revisão sistemática sobre manutenção da perda de peso a longo prazo.	1	Journal of Obesity, 2020	Pesquisadores Multidisciplinares

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise do perfil das evidências sintetizadas no Quadro 02 revela uma predominância de estudos de alto nível de evidência científica (Nível I e II), o que sustenta a tese de que a obesidade demanda manejo de longo prazo devido à sua complexidade biológica. Nota-se que os ensaios clínicos da série STEP (Wilding et al., 2021; 2022) e o estudo SURMOUNT-4 (Aronne et al., 2024) utilizam amostras significativas de até 1961 participantes, garantem uma base confiável para analisar a celeridade da recuperação de peso pós-tratamento. Essa articulação entre revisões sistemáticas e estudos experimentais clássicos, como o de Leibel et al. (1995), demonstra que, independentemente da era terapêutica, a adaptação metabólica permanece como o principal desafio biológico para a sustentação do peso a longo prazo.

Ao comparar os desfechos, nota-se que o duplo agonismo (GLP-1/GIP) da tirzepatida proporciona reduções ponderais mais acentuadas que os análogos de GLP-1 isolados. Todavia, a alta incidência do seu uso clínico atual e a potência de sua ação tornam o rebote metabólico ainda mais evidente quando o tratamento é interrompido. Enquanto a suspensão da semaglutida acarreta o reganho de cerca de dois terços do peso perdido (Wilding et al., 2022), o estudo SURMOUNT-4 evidencia que a suspensão da tirzepatida culmina em uma recuperação de 14,8% do peso em apenas um ano. Assim, comprova-se que que fármacos mais eficazes não neutralizam a resistência fisiológica do organismo, exigindo, em contrapartida, estratégias de manutenção ainda mais rigorosas.



4.2 O PAPEL DA ADAPTAÇÃO METABÓLICA E MODULAÇÃO HORMONAL (LEPTINA E GRELINA)

Os dados indicam que interromper a terapia submete o organismo a uma reorganização hormonal sistêmica que favorece a rápida recuperação de reservas de gordura.

Quadro 03 - Evidências sobre modulação hormonal e resistência metabólica (2015-2025).

N	REFERÊNCIAS	OBJETIVOS	RESULTADOS
1	Müller et al. (2021)	Analisar a sinalização de saciedade e adaptação pós-perda ponderal.	A queda nos níveis de leptina sérica sinaliza ao hipotálamo um estado de déficit energético severo.
2	Hopkins & Blundell (2023)	Investigar a fome compensatória após o tratamento medicamentoso.	A retirada do GLP-1 exógeno eleva a grelina, reduzindo o limiar de saciedade do paciente.
3	Leibel et al. (1995)	Avaliar mudanças no gasto energético basal.	O organismo reduz a taxa metabólica basal de forma desproporcional à perda de massa corporal magra.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Na prática clínica, observa-se que o paciente frequentemente interpreta o ganho como falta de força de vontade, ignorando os mecanismos aqui discutidos. Porém, a literatura destaca que a dificuldade em manter a perda de peso vai além da questão comportamental, tratando-se de uma adaptação biológica coordenada. Segundo Müller et al. (2021), a hipoleptinemia ativa neurônios orexígenos hipotalâmicos, aumentando o impulso pela ingestão alimentar. Paralelamente, Leibel et al. (1995) reforçam que, em função da “termogênese adaptativa”, a manutenção do peso exige um consumo calórico menor do que o previsto para sustentar o novo peso.

4.3 EFICÁCIA DA MANUTENÇÃO TERAPÊUTICA VS. SUSPENSÃO

É possível observar que em análise comparativa pode-se notar a rapidez do ganho ponderal após a cessação do estímulo farmacológico, reforçando a natureza crônica do tratamento observada nos grandes ensaios clínicos.

Quadro 04 - Comparação de desfechos clínicos e ganho de peso (2021-2024).

N	REFERÊNCIAS	OBJETIVOS	RESULTADOS
1	Wilding et al. (2022)	Avaliar ganho ponderal 52 semanas após suspensão da semaglutida	Recuperação de aproximadamente 2/3 do peso perdido, resultando em 11,6% de ganho médio
2	Aronne et al. (2024)	Comparar manutenção vs. placebo após perda ponderal inicial.	O grupo que descontinuou a tirzepatida recuperou 14,8% do peso em um ano.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise comparativa dos desfechos clínicos (Quadro 04) evidencia que a obesidade deve ser manejada como uma patologia crônica e recorrente, assemelhando-se ao tratamento de condições como hipertensão e diabetes. Os dados de Wilding et al. (2022) e Aronne et al. (2024) demonstram de forma



contundente que a interrupção do estímulo farmacológico — seja com semaglutida ou tirzepatida — resulta em um rápido ganho ponderal. No estudo de Wilding, a recuperação de aproximadamente dois terços do peso perdido em apenas um ano após a suspensão revela que a biologia da regulação do peso tende a retornar aos parâmetros basais pré-tratamento assim que o fármaco é retirado, expondo a limitação de intervenções episódicas para uma doença de natureza persistente.

Ademais, os resultados de Aronne et al. (2024) corroboram essa tendência ao registrar um ganho de 14,8% do peso em pacientes que descontinuaram a tirzepatida, reforçando a rapidez do rebote metabólico. Essa evidência clínica sugere que a eficácia terapêutica desses novos análogos de GLP-1 e GIP está intrinsecamente ligada à sua manutenção contínua. Portanto, a discussão em torno desses tratamentos não deve se limitar apenas à potência da perda de peso inicial, mas sim à viabilidade e necessidade de estratégias de manutenção a longo prazo, uma vez que a cessação da terapia expõe o paciente à recidiva quase imediata dos índices antropométricos anteriores.

Sendo assim, é possível afirmar que as evidências apontam que o sucesso terapêutico depende da intervenção contínua. Conforme demonstrado por Aronne et al. (2024), apenas a manutenção farmacológica previne a recidiva da obesidade. Wilding et al. (2022) complementam essa visão ao observar que a interrupção do tratamento não provoca apenas a recuperação do peso, mas também reverte os benefícios cardiometabólicos alcançados durante o tratamento.

5 CONCLUSÃO

O estudo analisou os mecanismos neuroendócrinos que sustentam a resistência à perda de peso após a suspensão dos agonistas do receptor de GLP-1, enfatizando que o organismo interpreta o emagrecimento como um estado de privação energética severa. Esse trabalho destacou a resiliência metabólica ao novo peso e a reversão das melhoras metabólicas obtidas, reforçando a necessidade de diretrizes que respeitem a natureza crônica e recidivante da obesidade. Os achados indicam que a interrupção farmacológica gera um desequilíbrio endócrino marcado por hipoleptinemia e aumento da grelina, o que reduz a saciedade e induz à termogênese adaptativa.

Nesse contexto, agravado pela falta de suporte multidisciplinar e pela visão equivocada da perda de peso como um evento isolado, o papel do profissional de saúde deve transcender a prescrição, monitorando a taxa metabólica basal e orientando o paciente sobre os gatilhos fisiopatológicos que favorecem o ganho ponderal. O sucesso do tratamento exige que a obesidade seja tratada como uma enfermidade de manejo ininterrupto, necessitando de protocolos atentos à fome compensatória e o planejamento minucioso do período pós-fármaco, que demanda uma continuidade terapêutica tão sólida quanto a fase inicial.

Em suma, compreender a modulação hormonal pós-GLP-1 RA é fundamental para assegurar a estabilidade metabólica e a qualidade de vida dos pacientes. O êxito terapêutico depende da



capacitação das equipes, da persistência no manejo da doença e de políticas públicas que facilitem o acesso às medicações. Somente através de uma prática clínica que integre conhecimento técnico profundo e sensibilidade no acolhimento será possível neutralizar os mecanismos compensatórios do organismo e assegurar resultados permanentes



REFERÊNCIAS

- ARONNE, L. J. et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 331, n. 1, p. 38–48, 2024.
- GARVEY, T. W. 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.
- HOPKINS, M.; BLUNDELL, J. E. Metabolic adaptation, weight loss and energy balance: a theoretical review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 11, p. 3701, 2023.
- LEIBEL, R. L. et al. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England Journal of Medicine*, v. 332, n. 10, p. 621–628, 1995.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
- MÜLLER, M. J. et al. Metabolic adaptation to weight loss: implications for the customized treatment of obesity. *Endocrine Reviews*, v. 42, n. 3, p. 256–281, 2021.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021.
- RUBINO, F. et al. Role of the gastrointestinal tract in obesity and type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 9, n. 4, p. 234-245, 2021.
- RYAN, D. H. et al. Next-generation pharmacotherapy for obesity: reducing the burden of disease. *The Lancet*, v. 402, n. 10411, p. 1475–1491, 2023.
- WHARTON, S. et al. Weight loss maintenance in overweight and obese adults: a systematic review. *Journal of Obesity*, v. 2020, ID 6415282, 2020.
- WILDING, J. P. H. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021.
- WILDING, J. P. H. et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 24, n. 8, p. 1553–1564, 2022.
- ZANG, H. et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Weight Regain: A Meta-Analysis. *Clinical Endocrinology*, v. 98, n. 2, p. 112-120, 2023.

