REVISTA ELETRÔNICA
Acervo MÉDICO
ISSN 2764-0485

Reganho ponderal e repercussões metabólicas após a descontinuação de terapias baseadas em incretinas

Weight regain and metabolic repercussions after discontinuation of incretin-based therapies

Recuperación de peso y repercusiones metabólicas tras la descontinuación de terapias basadas en incretinas

Bianca Tessele[1], Amanda Alves de Oliveira[2], Antonela Federle Omizzolo[3], Isadora Chilanti Tonial[4], Laura Moreira de Melo[5], Luize Pagnussat[1], Millena Adriane Buzzi[6], Rafaela Cabeda[7], Sabrina Becker[7], Bianka Guizzo Luzzatto[8].

RESUMO

Objetivo: Analisar o impacto da interrupção das terapias baseadas em agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) no reganho de peso e na manutenção dos benefícios metabólicos no tratamento da obesidade. **Revisão bibliográfica:** As terapias baseadas em incretinas, especialmente os agonistas do receptor de GLP-1 e os agonistas duais GLP-1/GIP, representam um avanço relevante no tratamento farmacológico da obesidade, promovendo perda ponderal significativa e melhora de parâmetros cardiometabólicos. Entretanto, evidências indicam que a interrupção dessas terapias está frequentemente associada ao reganho de peso. Além do aumento do peso corporal, observa-se tendência à reversão parcial das melhorias metabólicas previamente obtidas, incluindo alterações no controle glicêmico, no perfil lipídico e na pressão arterial. Nesse contexto, estratégias como manutenção de mudanças no estilo de vida, prática regular de atividade física e acompanhamento clínico contínuo podem contribuir para atenuar parcialmente a recuperação ponderal após a interrupção do tratamento farmacológico. **Considerações finais:** O reconhecimento da obesidade como uma condição crônica reforça a necessidade de abordagens terapêuticas sustentadas e individualizadas, com foco na prevenção do reganho de peso e na preservação dos benefícios metabólicos alcançados durante o tratamento.

Palavras-chave: Obesidade, Agonistas do receptor de GLP-1, Reganho de peso.

ABSTRACT

Objective: To analyze the impact of discontinuation of therapies based on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on weight regain and the maintenance of metabolic benefits in the treatment of obesity. **Literature review:** Incretin-based therapies, especially GLP-1 receptor agonists and dual GLP-1/GIP

[1] Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.
[2] Centro Universitário Uninorte (UNINORTE), Rio Branco - AC.
[3] Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Erechim - RS.
[4] Centro Universitário IDEAU, Passo Fundo - RS.
[5] Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Araguari - MG.
[6] Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Osasco - SP.
[7] Atitus Educação, Passo Fundo - RS.
[8] Pesquisadora independente, Passo Fundo - RS.

SUBMETIDO EM: 3/2026 | **ACEITO EM: 4/2026** | **PUBLICADO EM: 5/2026**

agonists, represent a significant advance in the pharmacological treatment of obesity, promoting substantial weight loss and improvement in cardiometabolic parameters. However, evidence indicates that discontinuation of these therapies is frequently associated with weight regain. In addition to increased body weight, there is a tendency toward partial reversal of previously achieved metabolic improvements, including changes in glycemic control, lipid profile, and blood pressure. In this context, strategies such as maintaining lifestyle modifications, regular physical activity, and continuous clinical follow-up may help partially mitigate weight regain after discontinuation of pharmacological treatment. **Final considerations:** Recognizing obesity as a chronic condition reinforces the need for sustained and individualized therapeutic approaches, with a focus on preventing weight regain and preserving the metabolic benefits achieved during treatment.

Keywords: Obesity, GLP-1 receptor agonists, Weight regain.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el impacto de la interrupción de las terapias basadas en agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en la recuperación del peso y el mantenimiento de los beneficios metabólicos en el tratamiento de la obesidad. **Revisión bibliográfica:** Las terapias basadas en incretinas, especialmente los agonistas del receptor de GLP-1 y los agonistas duales GLP-1/GIP, representan un avance relevante en el tratamiento farmacológico de la obesidad, promoviendo una pérdida de peso significativa y la mejora de parámetros cardiometabólicos. Sin embargo, la evidencia indica que la interrupción de estas terapias se asocia con frecuencia a la recuperación del peso. Además del aumento del peso corporal, se observa una tendencia a la reversión parcial de las mejoras metabólicas previamente obtenidas, incluyendo alteraciones en el control glucémico, el perfil lipídico y la presión arterial. En este contexto, estrategias como el mantenimiento de cambios en el estilo de vida, la práctica regular de actividad física y el seguimiento clínico continuo pueden contribuir a atenuar parcialmente la recuperación ponderal tras la interrupción del tratamiento farmacológico. **Consideraciones finales:** El reconocimiento de la obesidad como una condición crónica refuerza la necesidad de enfoques terapéuticos sostenidos e individualizados, con énfasis en la prevención de la recuperación del peso y la preservación de los beneficios metabólicos alcanzados durante el tratamiento.

Palabras clave: Obesidad, Agonistas del receptor de GLP-1, Reganho de peso.

INTRODUÇÃO

As doenças infectocontagiosas deixaram de ser a principal causa de morte em todo o mundo, dando lugar às doenças crônicas não transmissíveis, como cardiovasculares, câncer e diabetes. Aproximadamente 536,6 milhões de pessoas vivem com diabetes. Com a crescente prevalência de diabetes tipo 2 nas últimas décadas, a doença tornou-se um dos principais fatores responsáveis pelo aumento global substancial na doença renal em estágio terminal (ZHANG Y, 2022).

Entre as principais ameaças à saúde global e causas mais comuns de óbito destacam-se o diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica. Doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica apresentam forte relação, compartilhando mecanismos como resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e alterações no metabolismo lipídico, o que pode levar ao infarto do miocárdio e ao acidente vascular cerebral, potencializando morbimortalidade. Melhorias significativas podem ser observadas com dieta equilibrada, exercício físico, utilização de fármacos antiobesidade e antidiabéticos tradicionais, e cirurgia bariátrica em casos mais extremos. Além disso, terapias baseadas em incretinas, como agonistas do receptor de GLP-1, promovem controle glicêmico, apresentam benefícios cardiovasculares e são eficazes na perda de peso. Além da perda ponderal, o uso das incretinas proporciona benefícios como controle glicêmico e redução do risco cardiovascular. Entretanto, não houve análise dos efeitos da sua interrupção ou descontinuação (CHOE H, et al., 2025).

O fenômeno do reganho ponderal após a falha de medicamentos para o controle do peso pode ser compreendido como uma resposta biológica adaptativa do organismo (WEST S, 2025). A perda de peso induzida farmacologicamente desencadeia mecanismos compensatórios, como aumento do apetite, alterações hormonais e redução do gasto energético basal. Quando o uso do medicamento é cessado, esses mecanismos tendem a se intensificar, favorecendo a recuperação parcial do peso perdido, reforçando que a obesidade é uma condição crônica (WEST S, et a., 2025).

O uso de terapias baseadas em incretinas tem se expandido expressivamente e, consequentemente, o número de pacientes que descontinuaram o tratamento também aumentou, seja por questões econômicas, limitações de acesso ou contraindicações. A taxa de descontinuação é menor em portadores de diabetes é maior em indivíduos sem a patologia (TZANG CC, et al., 2025). Mesmo diante da eficácia inicial desses medicamentos, sua descontinuação representa um desafio clínico, associado ao reganho de peso resultante de respostas biológicas adaptativas complexas, que atuam como efeito rebote. Entre esses mecanismos, destacam-se a redução do gasto energético em repouso e aumento da atividade hormonal reguladora do apetite, favorecendo recuperação ponderal após a suspensão (KOLLI RT, et al., 2025).

Apesar da relevância clínica crescente desse fenômeno, ainda não existem estratégias específicas bem estabelecidas quanto à suspensão ou manutenção dessas terapias, sendo as consequências da interrupção do tratamento majoritariamente desconhecidas.Poucas pesquisas avaliaram sistematicamente o efeito rebote causado pela descontinuação de agonistas de GLP-1/GIP ou as possíveis alterações metabólicas decorrentes, dificultando a definição de estratégias seguras de interrupção ou manutenção da terapia (ALEXANDER GC, et al., 2025).

Dessa maneira, a eficácia do uso de terapias baseadas em incretinas (agonistas de GLP-1 e GIP/GLP-1) acaba comprometida por fatores como baixa aderência, descontinuação da terapia e falta de representatividade em ensaios clínicos, fatores que contribuem para o reganho ponderal e perda parcial dos benefícios metabólicos previamente alcançados. Nesse contexto, a manutenção da farmacoterapia se mostra relevante para sustentar os resultados adquiridos, mesmo com mudanças para um estilo de vida mais saudável (TZANG CC, et al., 2025)

Portanto, o artigo tem como objetivo analisar as evidências atuais sobre reganho de peso e consequências metabólicas após suspensão de agonistas de GLP-1 e GIP/GLP-1, integrando os principais achados da literatura, discutindo mecanismos fisiopatológicos e contribuindo para novas estratégias de manutenção ou descontinuação da terapia, visando esclarecer dúvidas presentes no manejo atual dessas terapias.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiologia das incretinas e mecanismos de ação

As incretinas são hormônios peptídicos secretados pelo trato gastrointestinal em resposta à ingestão de nutrientes e desempenham papel central na regulação da homeostase glicêmica e energética (MOZAFFARIAN D, et al., 2025; LOCATELLI JC, et al., 2024; JORDAN G, et al., 2024). Entre as principais incretinas descritas na fisiologia humana destacam-se o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), produzido pelas células L localizadas predominantemente no íleo e no cólon, e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), secretado pelas células K do duodeno e jejuno (LOCATELLI JC, et al., 2024; MOZAFFARIAN D, et al., 2025). Ambos exercem seus efeitos por meio da ligação a receptores específicos acoplados à proteína G, estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicose (ARD J, et al., 2021; JORDAN G, et al., 2024).

Evidências clínicas e experimentais demonstram que o GLP-1 apresenta ações metabólicas adicionais relevantes, como a inibição da secreção de glucagon pelas células α pancreáticas, o retardo do esvaziamento gástrico e a indução da saciedade por meio de mecanismos centrais (JORDAN G, et al., 2024; TZANG CC, et al., 2025; ABDULLAH BIA, et al., 2024). Esses efeitos contribuem para a redução da ingestão alimentar, o controle do peso corporal e o equilíbrio do balanço energético. O GIP, por sua vez, além de seu efeito insulinotrópico, exerce influência sobre o metabolismo lipídico e o tecido adiposo, favorecendo o armazenamento de energia em condições fisiológicas (LOCATELLI JC, et al., 2024; JORDAN G, et al., 2024).

De forma integrada, GLP-1 e GIP atuam como mediadores da resposta metabólica pós-prandial, ajustando a secreção hormonal à disponibilidade de nutrientes e às demandas energéticas do organismo (BOLAND ML, et al., 2023). Essa interação é fundamental para a manutenção da homeostase glicêmica e energética, sendo amplamente reconhecida na literatura como um dos principais mecanismos fisiológicos de controle metabólico (JORDAN G, et al., 2024; TZANG CC, et al., 2025). Além disso, tais hormônios têm sido amplamente investigados como alvos terapêuticos no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade (MOZAFFARIAN D, et al., 2025; JORDAN G, et al., 2024; STOLL F, et al., 2025).

Evidências crescentes indicam que as incretinas exercem efeitos centrais importantes na regulação da saciedade e do comportamento alimentar, ampliando sua atuação além do controle periférico da glicemia (LOCATELLI JC, et al., 2024; ABDULLAH BIA, et al., 2024; ARD J, et al., 2021). O GLP-1 atua no sistema nervoso central por meio de receptores distribuídos em regiões-chave envolvidas no controle do apetite, como o hipotálamo, o tronco encefálico e áreas do sistema mesolímbico. Além disso, o GLP-1 interfere nos circuitos dopaminérgicos relacionados à recompensa alimentar, reduzindo o valor hedônico de alimentos altamente palatáveis, o que contribui para a diminuição do consumo excessivo e para o equilíbrio energético. O GIP também apresenta receptores no sistema nervoso central e pode participar da integração entre sinais metabólicos periféricos e respostas comportamentais relacionadas à ingestão alimentar (WU H, et al., 2025; LOCATELLI JC, et al., 2024; BOLAND ML, et al., 2023).

No pâncreas, tanto o GLP-1 quanto o GIP estimulam a secreção de insulina pelas células β de maneira dependente da glicose, potencializando a resposta insulínica pós-prandial e reduzindo o risco de episódios de hipoglicemia (DRUCKER JD, et al., 2018). O GLP-1 destaca-se ainda por sua capacidade de inibir a secreção de glucagon, o que contribui para a redução da produção hepática de glicose. Adicionalmente, o GLP-1 promove o retardo do esvaziamento gástrico, modulando a velocidade de absorção dos nutrientes e atenuando os picos glicêmicos pós-prandiais. O GIP, embora exerça efeito menos pronunciado sobre a secreção de glucagon, participa da amplificação da resposta insulínica e da coordenação metabólica após a ingestão alimentar. Em conjunto, esses efeitos periféricos das incretinas constituem mecanismos fundamentais para o controle da glicemia e para a manutenção da homeostase metabólica (DRUCKER JD, et al., 2018).

O uso de incretinas, especificamente os agonistas do receptor de GLP-1, demonstram impacto significativo na redução de peso e melhoria da composição corporal. Ensaios clínicos randomizados e revisões de literatura indicam que a combinação dessas terapias com exercício físico pode potencializar a perda de gordura e os resultados metabólicos (LOCATELLI JC, et al., 2024; JENSEN SBK, et al., 2024). No entanto, segundo KOLLI RT, et al., 2025, a interrupção do tratamento revela adaptações fisiológicas complexas que o uso contínuo do fármaco visa contrabalançar. A perda de peso induzida por esses medicamentos desencadeia uma resposta adaptativa caracterizada pela redução do gasto energético de repouso e alterações hormonais, como aumento da grelina e redução da leptina, favorecendo a conservação de energia e o reganho de peso.

Os agonistas do receptor de GLP-1 promovem redução substancial da ingestão calórica, mediada tanto por via central (aumento da saciedade hipotalâmica) quanto periférica (retardo do esvaziamento gástrico). No entanto, a perda de peso induzida não se restringe ao tecido adiposo; alterações significativas na composição corporal, incluindo a redução da massa magra (lean mass), são observadas. Segundo VAN BAAK MA, et al., 2025, a terapia baseada em incretinas pode estar associada a perda de aproximadamente 10% da massa muscular absoluta durante tratamento, avaliada por DEXA, o que levanta preocupações sobre a funcionalidade física e o risco de sarcopenia, especialmente em populações vulneráveis. Além disso, a fisiologia do reganho de peso após perda está intrinsecamente ligada a essas mudanças: a redução da massa livre de gordura pode deprimir o gasto energético de repouso, criando um ambiente metabólico favorável à recuperação do peso (VAN BAAK MA, et al., 2025).

Além do controle glicêmico e ponderal, os agonistas de GLP-1 apresentam efeitos pleiotrópicos diretos e indiretos sobre os sistemas cardiovascular e renal. Estudos indicam que essas moléculas promovem melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos, incluindo redução da pressão arterial sistólica e otimização do perfil lipídico. Do ponto de vista renal, os análogos de GLP-1 oferecem proteção significativa contra a progressão da doença renal em pacientes com diabetes tipo 2, comparável ou complementar a outras terapias padrão, preservando a taxa de filtração glomerular e reduzindo a albuminúria (ZHANG Y, et al., 2022).

Terapias incretínicas e reganho ponderal após a descontinuação

O impacto da interrupção dos agonistas de GLP-1 no ganho de peso ainda é pouco conhecido, embora esperado. O estudo, extensão de um ensaio clínico randomizado e controlado realizado em Copenhague, avaliou a manutenção da perda de peso um ano após a suspensão de um agonista do receptor GLP-1. Adultos

com obesidade que haviam perdido cerca de 13 kg com dieta de muito baixo valor calórico foram randomizados por 52 semanas para exercício supervisionado, liraglutida 3,0 mg/dia, combinação de ambos ou placebo. Após a interrupção de todas as intervenções, os participantes foram reavaliados um ano depois. A melhor manutenção da perda ponderal ocorreu no grupo exercício + liraglutida, enquanto a liraglutida isolada esteve associada a maior reganho de peso, inclusive superior ao observado após a suspensão apenas do exercício. O grupo combinado manteve, em média, 5,1 kg a menos que o grupo liraglutida isolada, além de menor aumento de gordura corporal e maior proporção de indivíduos com pelo menos 10% de perda do peso inicial (JENSEN SBK, et al., 2024).

Esses achados estão alinhados com evidências de outros ensaios, que sugerem associação entre a interrupção e reganho ponderal acelerado. Por exemplo, os estudos STEP-10 e SURMOUNT-4 relataram reganho ponderal significativo, piora do controle glicêmico e reversão das melhorias em lipídios e pressão arterial após a suspensão da terapia. No STEP-10, mais de 40% do peso perdido foi recuperado em até 28 semanas após a interrupção da semaglutida, enquanto no SURMOUNT-4, mais de 50% da perda de peso obtida com tirzepatida foi recuperada em 52 semanas (TZANG CC, et al., 2025).

O estudo de coorte retrospectivo conduzido nos Estados Unidos por ALEXANDER GC et al. (2025) avaliou o uso de agonistas do GLP-1 na prática clínica e os padrões de perda e reganho de peso após a descontinuação. Observou-se que muitos pacientes não mantêm o tratamento em longo prazo, frequentemente por limitações de cobertura, intolerância ou outros fatores. O reganho de peso após a interrupção foi um achado comum na prática real. No ensaio clínico STEP 1, indivíduos que interromperam a semaglutida recuperaram cerca de dois terços do peso perdido em um ano, mantendo-se ainda 5,6% abaixo do peso basal. De forma semelhante, em outro estudo clínico, pré-diabéticos que descontinuaram liraglutida apresentaram ganho médio de 1,9 kg em 12 semanas, correspondente a aproximadamente 25% do peso previamente perdido. O reganho ponderal após suspensão também foi descrito com outras terapias antiobesidade, como topiramato e orlistat (JENSEN SBK, et al., 2024).

Após a interrupção dos agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RA), a perda do efeito de supressão do apetite favorece o reganho ponderal, embora mudanças comportamentais adquiridas durante o tratamento possam atenuar parcialmente esse efeito. A revisão sistemática com meta-regressão não linear realizada pelos mesmos autores demonstrou que o reganho de peso evolui de forma não linear, com maior intensidade inicial, seguida de desaceleração progressiva e estabilização próxima a 75% da perda ponderal previamente alcançada. Em outras palavras, a recuperação do peso é mais acentuada no início, mas tende a se estabilizar em níveis inferiores ao peso basal pré-tratamento, sugerindo que parte dos benefícios pode se manter por mais de um ano após a interrupção da terapia. A taxa de reganho foi estimada em 0,0302 por semana, equivalente a uma meia-vida de aproximadamente 23 semanas. Após 12 meses da cessação dos GLP-1RA, aproximadamente 40% da perda ponderal inicial permaneceu, com risco moderado de viés nos estudos analisados e consistência aceitável entre os resultados (BUDINI B, et al., 2025).

De forma consistente, uma revisão sistemática que incluiu 37 estudos sobre medicamentos para manejo de peso (WMMs) demonstrou que o reganho ponderal ocorre, em média, à razão de 0,4 kg por mês, com retorno ao peso basal após uma média de 1,7 anos. De maneira semelhante, os marcadores cardiometabólicos, como HbA1c, glicemia de jejum, colesterol, triglicerídeos e pressão arterial, voltaram aos valores basais em média após 1,4 anos. O estudo também mostrou que o reganho de peso foi mais rápido após a suspensão de WMMs do que após programas comportamentais de manejo de peso (BWMPs), mesmo quando considerada a magnitude da perda ponderal inicial (WEST S, et al., 2025).

Embora os WMMs promovam perda de peso mais rápida e acentuada, os benefícios cardiovasculares e metabólicos tendem a se atenuar rapidamente após a cessação do tratamento. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias para manutenção da perda de peso, adesão prolongada aos medicamentos ou suporte comportamental contínuo, além de enfatizar a importância da prevenção primária da obesidade (WEST S, et al., 2025). As terapias baseadas em incretinas, incluindo os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duais GLP-1/GIP, representam um avanço notório no tratamento farmacológico da obesidade. Contudo, evidências recentes indicam que a interrupção dessas terapias está frequentemente associada a reganho de peso clinicamente relevante, o que suscita

questionamentos quanto à durabilidade dos efeitos obtidos e ao papel dessas medicações no manejo de longo prazo da obesidade, condição reconhecida como crônica e recidivante (JIA TI, et al., 2025; TZANG CC, et al., 2024).

Dados provenientes de ensaios clínicos randomizados com fases de extensão e estudos de seguimento pós-descontinuação demonstram que o reganho ponderal ocorre de forma relativamente rápida após a suspensão das terapias incretínicas. Análises derivadas dos programas STEP, envolvendo o uso de semaglutida, evidenciam que indivíduos que interromperam o tratamento recuperaram uma parcela substancial do peso previamente perdido ao longo do seguimento, mesmo após intervenções concomitantes de mudança do estilo de vida (WILDING JPH, et al., 2022). De forma semelhante, estudos de seguimento do programa SURMOUNT, com tirzepatida, demonstram recuperação ponderal progressiva após a interrupção do fármaco, o que sugere a manutenção da ação farmacológica como papel central na sustentação dos benefícios (WU H, et al., 2025).

A velocidade do reganho de peso após a suspensão apresenta um padrão temporal não linear, sendo mais acentuada no período inicial pós-interrupção. Estudos longitudinais indicam que a maior taxa de recuperação ponderal ocorre nos primeiros meses, seguida por desaceleração progressiva, embora o peso corporal continue a aumentar ao longo do tempo de seguimento (WU H, et al., 2025). Meta-análises recentes estimam uma taxa média populacional de recuperação ponderal entre 0,4% e 0,6% do peso corporal total por mês após a descontinuação, com tendência à estabilização parcial em períodos mais prolongados (JIA TI et al. 2025; TZANG CC, et al., 2024).

No que se refere à proporção do peso recuperado em relação ao peso previamente perdido, os dados disponíveis indicam que aproximadamente 50% a 70% da perda ponderal pode ser recuperada após cerca de um ano da interrupção do tratamento, havendo, em alguns casos, retorno do peso corporal a valores próximos aos níveis basais pré-intervenção (WILDING JPH, et al., 2022; JIA TI, et al., 2025).

Além disso, observa-se uma relação proporcional entre a magnitude da perda inicial e o volume de peso recuperado, sugerindo que indivíduos com maior redução ponderal durante o tratamento ativo apresentam maior risco de reganho subsequente (WU H, et al., 2025). Esse padrão tem sido descrito como um fenômeno de rebote metabólico, caracterizado pela recuperação ponderal associada à perda progressiva dos benefícios metabólicos previamente alcançados (TZANG CC, et al., 2024).

A comparação entre agonistas isolados do receptor de GLP-1 e agonistas duais GLP-1/GIP no contexto da descontinuação permanece limitada, sobretudo pela menor disponibilidade de dados de longo prazo para os agonistas duais. Embora a tirzepatida esteja associada a perdas ponderais mais expressivas durante o tratamento ativo, não há evidências suficientes para afirmar que esse benefício se traduza em melhor manutenção do peso após a suspensão. Nesse contexto, sugere-se que perdas mais intensas possam predispor a reganho proporcionalmente maior, embora essa relação ainda careça de confirmação em estudos com seguimento prolongado (WU H, et al., 2025).

Quando comparado a outras estratégias de perda de peso, o reganho ponderal observado após a interrupção das terapias incretínicas não se mostra exclusivo dessa classe farmacológica. Intervenções dietéticas isoladas frequentemente cursam com recuperação rápida e substancial do peso perdido, enquanto fármacos antiobesidade mais antigos apresentam menor magnitude de perda inicial, porém também menor efeito rebote absoluto. A cirurgia bariátrica, por sua vez, demonstra maior durabilidade na manutenção ponderal, embora envolva riscos cirúrgicos e alterações metabólicas permanentes, o que limita sua indicação universal (JIA TI, et al., 2025).

Dessa forma, o reganho ponderal após a descontinuação das terapias incretínicas configura um desafio clínico relevante, especialmente diante da crescente utilização desses fármacos na prática médica.As evidências disponíveis reforçam que a obesidade constitui uma condição crônica que requer abordagem terapêutica de longo prazo, bem como o desenvolvimento de estratégias individualizadas de manutenção ou transição terapêutica, com o objetivo de preservar os benefícios alcançados durante o tratamento ativo (JIA TI, et al., 2025; TZANG CC, et al., 2024)

Repercussões metabólicas do reganho de peso

A piora do controle glicêmico após a descontinuação dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RA) foi observada nos estudos analisados. Nessas investigações, a interrupção do tratamento esteve associada à elevação progressiva da hemoglobina glicada e da glicemia de jejum, caracterizando um fenômeno de rebote metabólico. Nos estudos com comparação direta, a introdução de terapias hipoglicemiantes alternativas não restabeleceu plenamente o controle glicêmico previamente obtido com os GLP-1 RA, achado compatível com a dependência da continuidade do agonismo incretínico para sua manutenção. De forma consistente, revisões sobre o uso da semaglutida em obesidade descreveram perda dos benefícios glicêmicos previamente observados após a retirada do fármaco (CHOE H, et al., 2025; TZANG CC, et al., 2025).

No que tange ao controle glicêmico, o fenômeno de “rebote metabólico” manifesta-se de forma relativamente aguda, podendo ultrapassar a simples recuperação ponderal. Nos ensaios clínicos incluídos nesta análise, o agonismo do receptor de GLP-1 foi associado à atenuação da adaptação metabólica compensatória — caracterizada pela redução do gasto energético e maior eficiência no armazenamento energético — e, paralelamente, ao aumento da oxidação lipídica. Esse maior uso de ácidos graxos como substrato energético foi relacionado, nesses estudos, à redução da adiposidade ectópica e da lipotoxicidade, mecanismos vinculados à melhora da sensibilidade à insulina e à manutenção da perda ponderal. Com a interrupção da terapia, conforme descrito nas mesmas investigações, observou-se reversão desses efeitos: a redução da oxidação lipídica e o restabelecimento da adaptação metabólica favoreceram balanço energético positivo, reacúmulo de adiposidade e piora progressiva da resistência insulínica. Meta-regressões não lineares descreveram esse processo como progressivo e sustentado, achado consistente com a hipótese de que os GLP-1 RA atuam como moduladores metabólicos crônicos dependentes de administração contínua, e não como intervenções de efeito residual prolongado (ARD J, et al., 2021; BUDINI B, et al., 2025).

A análise da trajetória do reganho ponderal demonstrou que esse processo não é linear, sendo caracterizado por uma fase inicial de recuperação acelerada. Modelos de regressão não linear indicaram que a maior parte do reganho e das alterações metabólicas associadas ocorre nos primeiros meses após a descontinuação, com tendência à estabilização à medida que o peso se aproxima do valor basal pré-tratamento. Esses achados reforçam a interpretação de que a retirada dos agonistas de GLP-1 representa um período metabólico crítico que pode demandar monitoramento clínico mais intensivo para mitigar a deterioração subsequente (BUDINI B, et al., 2025).

A descontinuação das terapias baseadas em incretinas, especialmente dos agonistas do receptor de GLP-1, foi associada, nos estudos analisados, à perda dos benefícios cardiovasculares adquiridos durante o tratamento e ao impacto desfavorável sobre o perfil inflamatório. O reganho ponderal observado após a suspensão terapêutica foi relacionado à reversão de melhorias previamente descritas no perfil lipídico, na pressão arterial sistólica e na circunferência abdominal, frequentemente com retorno aos níveis basais. Esses achados sugerem que a proteção cardiovascular associada aos GLP-1 RA apresenta caráter dinâmico e dependente do uso contínuo, com atenuação progressiva após a interrupção e possível elevação do risco aterosclerótico e inflamatório (BERG S, et al., 2025; REISS AB et al., 2025).

De forma convergente, o reganho de peso após a suspensão dos agonistas do receptor de GLP-1 foi relacionado ao aumento compensatório da fome e à redução da saciedade, mediado por alterações em hormônios orexigênicos e anorexigênicos. A diminuição dos níveis circulantes de leptina após a perda ponderal contribui para esse processo e favorece maior ingestão energética. Durante o uso dos agonistas de GLP-1, esse efeito compensatório é parcialmente atenuado pela ação central do fármaco na modulação da fome e da saciedade; entretanto, após a interrupção do tratamento, a perda do efeito anorexígeno favorece a reativação desses mecanismos (ARD J, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias baseadas em incretinas, como os agonistas de GLP-1 e os duais GLP-1/GIP, mostraram resultados muito relevantes no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2, promovendo perda de peso, melhora do controle glicêmico e benefícios cardiometabólicos importantes. No entanto, os estudos deixam

claro que esses efeitos estão diretamente relacionados à continuidade do tratamento, a descontinuação resulta em reganho ponderal progressivo, principalmente nos primeiros meses, além de piora de parâmetros metabólicos, como aumento da hemoglobina glicada, da resistência insulínica, alterações no perfil lipídico e elevação da pressão arterial, caracterizando um rebote metabólico. Além disso, a redução do gasto energético basal e a possível perda de massa magra durante o tratamento podem favorecer a recuperação do peso inicialmente perdido. Assim, fica evidente que a obesidade deve ser compreendida como uma doença crônica, que exige acompanhamento contínuo e abordagem individualizada, associando terapia medicamentosa a mudanças no estilo de vida, a fim de manter os benefícios alcançados e reduzir os impactos metabólicos após a suspensão do tratamento. Estudos futuros e de longo prazo devem avaliar protocolos de descontinuação gradual e combinações terapêuticas, já que a maioria dos estudos atuais apresenta limitações como um curto prazo de uso e escassez de dados sobre as estratégias de transição ou manutenção do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ABDULLAH BIA, et al. A comprehensive review on weight gain following discontinuation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for obesity. Journal of Obesity, 2024; 8056440.
2. ALEXANDER GC, et al. Weight changes from glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and discontinuation: a retrospective cohort study. Obesity, 2026; 34(2):482-490.
3. ARD J, et al. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Advances in Therapy, 2021; 38(6):2821-2839.
4. BERG S, et al. Discontinuing glucagon-like peptide-1 receptor agonists and body habitus: a systematic review. 2025.
5. BUDINI B, et al. Trajectory of weight regain after discontinuation of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and nonlinear meta-regression. 2025.
6. CHOE HJ, et al. Metabolic consequences of glucagon-like peptide-1 receptor agonist shortage: deterioration of glycemic control in type 2 diabetes. Endocrinology and Metabolism, 2025.
7. JENSEN SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, GLP-1 receptor agonist, or both combined followed by one year without treatment: a post-treatment analysis of a randomised placebo-controlled trial. eClinicalMedicine, 2024; 69:102475.
8. JIA TI, et al. Analysis of the long-term impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for control of obesity and obesity-related comorbidities: a meta-analysis. Surgical Endoscopy, 2025; 39:8580-8589.
9. JORDAN G, et al. Weight loss pharmacotherapy: current and future therapies. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America, 2024; 34(4):591-608.
10. KOLLI RT, et al. Rebound or retention: a meta-analysis of weight regain after the discontinuation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and other anti-obesity drugs. Cureus, 2025; 17(10):e94926.
11. LOCATELLI JC et al. Incretin-based weight loss pharmacotherapy: can resistance exercise optimize changes in body composition? Diabetes Care, 2024; 47(10):1718-1730.
12. MOZAFFARIAN D, et al. Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and the Obesity Society. Obesity Pillars, 2025; 15:100181.
13. REISS AB, et al. Weight reduction with GLP-1 agonists and paths for discontinuation while maintaining weight loss. Biomolecules, 2025; 15(3):408.
14. STOLL F, et al. Tackling suboptimal clinical response after metabolic bariatric surgery: impact of tirzepatide on weight loss and body composition. Obesity Research & Clinical Practice, 2025; 19:63-69.
15. TZANG CC, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. eClinicalMedicine, 2025; 90:103680.
16. VAN BAAK MA, MARIMAN ECM. Physiology of weight regain after weight loss: latest insights. Current Obesity Reports, 2025; 14:28.

17. WEST S, et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2026; 392:e085304.
18. WILDING JPH, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2022; 24:1553-1564.
19. WU H, et al. Trajectory of body weight after drug discontinuation in the treatment of anti-obesity medications. BMC Medicine, 2025; 23:398.
20. ZHANG Y, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. Cardiovascular Diabetology, 2022; 21:232.