



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

28/06/2026

Data de Aceite:

21/07/2026

Data de Publicação:

30/07/2026

**Autor correspondente:*

Bruno Barbosa Rosa, Doutor
em Promoção de Saúde,
Universidade de Franca –
UNIFRAN, Franca/SP, Brasil.
Endereço: Francisco Navarro
Prado, 135. Morada do Sol,
Alfenas. 37.136-020. Telefone:
(35) 98833-5910
E-mail: brunobarbosa1991@
yahoo.com.br

Citação:

PINTO, F.F.; ROSA, B.B;
Reganho de peso e alterações
cardiometabólicas após a
descontinuação de agonistas do
receptor GLP-1 e GIP/GLP-
1 em adultos com obesidade:
revisão sistemática.

Revista Multidisciplinar em
Saúde, v. 7, n. 3, 2026. [https://
doi.org/10.51161/integrar/
rem/4907](https://doi.org/10.51161/integrar/rem/4907)

DOI: 10.51161/integrar/
rem/4907

Editora Integrar© 2026.
Todos os direitos reservados.

REGANHO DE PESO E ALTERAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS APÓS A DESCONTINUAÇÃO DE AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 E GIP/ GLP-1 EM ADULTOS COM OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Fernanda Fernandes Pinto^a, Bruno Barbosa Rosa^b

^aAcadêmica do curso de Medicina, Universidade Professor Edson Antônio Velano – UNIFENAS, Alfenas/MG, Brasil.

^bDepartamento de Anatomia Humana, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, Alfenas/MG, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos GIP/GLP-1 promovem perdas ponderais expressivas e melhorias cardiometabólicas em indivíduos com obesidade. Entretanto, a manutenção desses benefícios após a interrupção do tratamento permanece pouco esclarecida. **Objetivo:** Revisar sistematicamente as evidências científicas acerca dos efeitos da descontinuação da liraglutida, semaglutida e tirzepatida sobre o reganho de peso e os parâmetros cardiometabólicos em adultos com obesidade. **Métodos:** Revisão sistemática conduzida conforme as recomendações PRISMA. Foram realizadas buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Foram considerados elegíveis para esta revisão ensaios clínicos randomizados, estudos de extensão e estudos observacionais que avaliaram alterações ponderais e cardiometabólicas após a suspensão de agonistas dos receptores GLP-1 ou GIP/GLP-1. **Resultados:** A perda ponderal durante o tratamento variou de 7% a 21,1%, enquanto o reganho após a descontinuação oscilou entre 2,6% e 14% do peso corporal. A recuperação do peso perdido variou de aproximadamente 30% a 70%, sendo mais pronunciada após a suspensão da tirzepatida e da semaglutida. Paralelamente, observou-se deterioração parcial de marcadores cardiometabólicos, incluindo glicemia, hemoglobina glicada, pressão arterial e circunferência abdominal. **Conclusão:** Os estudos incluídos indicam uma tendência ao reganho de peso e à reversão parcial dos benefícios cardiometabólicos após a interrupção dos agonistas GLP-1 e GIP/GLP-1, reforçando a natureza crônica da obesidade e a importância de estratégias de manutenção em longo prazo.

Palavras-chave: semaglutida; liraglutida; tirzepatida; descontinuação terapêutica; controle do peso corporal.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and dual glucose-dependent insulintropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 (GIP/GLP-1) receptor agonists promote substantial weight loss and cardiometabolic improvements in individuals with obesity. However, the sustainability of these benefits following treatment discontinuation remains uncertain. **Objective:** To systematically review the scientific evidence regarding the effects of liraglutide, semaglutide, and tirzepatide discontinuation on weight regain and cardiometabolic parameters in adults with obesity. **Methods:** A systematic review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases. Randomized clinical trials, extension studies, and observational studies evaluating weight and cardiometabolic outcomes after discontinuation of GLP-1 receptor agonists or dual GIP/GLP-1 agonists were included. **Results:** Weight loss achieved during treatment ranged from 7% to 21.1%, whereas post-discontinuation weight regain ranged from 2.6% to 14% of body weight. Recovery of lost weight varied from approximately 30% to 70%, with more pronounced regain observed after tirzepatide and semaglutide withdrawal. Partial deterioration of cardiometabolic markers, including glycemia, glycated hemoglobin, blood pressure, and waist circumference, was also observed. **Conclusion:** Discontinuation of GLP-1 and GIP/GLP-1 receptor agonists is consistently associated with weight regain and partial reversal of cardiometabolic benefits, reinforcing the chronic and relapsing nature of obesity and highlighting the need for long-term weight maintenance strategies.

Keywords: semaglutide; liraglutide; tirzepatide; treatment discontinuation; body weight control.

INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como uma doença crônica, multifatorial e recidivante, associada ao aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e diversas outras condições que comprometem a qualidade de vida e elevam os custos em saúde. Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 1 bilhão de pessoas vivem com obesidade no mundo, caracterizando-a como um dos principais problemas de saúde pública da atualidade. Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas, a manutenção da perda de peso em longo prazo permanece um dos maiores desafios no manejo clínico da obesidade, uma vez que adaptações fisiológicas e neuroendócrinas favorecem o restabelecimento do peso corporal após intervenções destinadas ao emagrecimento (HEYMSFIELD & WADDEN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Nesse contexto, mecanismos biológicos de ganho ponderal desempenham papel central na recidiva do peso corporal. A redução da massa adiposa está associada à diminuição dos níveis de leptina e ao aumento relativo da grelina, promovendo maior estímulo orexígeno e aumento da ingestão alimentar. Paralelamente, ocorre redução adaptativa do gasto energético em repouso e da termogênese induzida pela dieta, fenômeno conhecido como adaptação metabólica ou termogênese adaptativa, o que favorece a recuperação do peso perdido mesmo na manutenção de intervenções comportamentais ou farmacológicas (ROSENBAUM & LEIBEL, 2010; SUMITHRAN *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos dos receptores do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e GLP-1 revolucionaram o tratamento farmacológico da obesidade. Medicamentos como a liraglutida, a semaglutida e a tirzepatida demonstraram promover reduções expressivas do peso corporal, acompanhadas de melhorias em parâmetros glicêmicos, perfil lipídico, pressão arterial e qualidade de vida (LUNDGREN *et al.*, 2021; RUBINO *et al.*, 2021; ARONNE *et al.*, 2024). A comparação entre diferentes agentes dessa classe farmacológica é relevante, uma vez que variações em potência agonista, meia-vida e ação incretínica podem

influenciar não apenas a magnitude da perda de peso, mas também sua manutenção após a interrupção do tratamento.

A eficácia dessas terapias tem sido amplamente documentada em ensaios clínicos randomizados. O estudo STEP 4 demonstrou que indivíduos que permaneceram em uso de semaglutida apresentaram manutenção e progressão da perda ponderal, enquanto participantes submetidos à retirada do medicamento apresentaram tendência ao aumento do peso corporal (RUBINO *et al.*, 2021). Resultados semelhantes foram observados no programa SURMOUNT-4, no qual a continuidade da tirzepatida promoveu maior manutenção da perda de peso quando comparada à suspensão do tratamento (ARONNE *et al.*, 2024).

Entretanto, considerando que a obesidade apresenta comportamento crônico e que o uso prolongado dessas medicações pode ser limitado por fatores econômicos, efeitos adversos, disponibilidade do medicamento ou decisão do próprio paciente, torna-se fundamental compreender o comportamento do peso corporal após a interrupção terapêutica. Evidências recentes sugerem que parcela significativa da perda ponderal obtida durante o tratamento pode ser recuperada após a suspensão dos agonistas de GLP-1, acompanhada por piora de alguns indicadores cardiometabólicos (WILDING *et al.*, 2022). Além disso, estudos observacionais e extensões de ensaios clínicos têm demonstrado que a magnitude do reganho ponderal pode variar de acordo com o medicamento utilizado, o tempo de tratamento e as características da população estudada (CHEN *et al.*, 2025; HORN *et al.*, 2026).

Embora os benefícios da liraglutida, semaglutida e tirzepatida durante o tratamento estejam bem estabelecidos, ainda existem lacunas importantes quanto à manutenção dos efeitos após a descontinuação dessas terapias, especialmente no que se refere ao reganho de peso, alterações na composição corporal e piora de marcadores cardiometabólicos. Evidências provenientes de ensaios clínicos e extensões de estudos demonstram que a suspensão desses fármacos frequentemente está associada à recuperação parcial ou substancial do peso perdido, acompanhada de deterioração de parâmetros metabólicos, reforçando o caráter crônico da obesidade e a necessidade de estratégias de manutenção terapêutica (RUBINO *et al.*, 2021; WILDING *et al.*, 2022; ARONNE *et al.*, 2024). A compreensão desses desfechos é essencial para subsidiar decisões clínicas, orientar estratégias de manutenção da perda ponderal e aprimorar o manejo de indivíduos com obesidade em longo prazo (GASOYAN *et al.*, 2025; HORN *et al.*, 2026).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo sintetizar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as evidências disponíveis acerca dos efeitos da descontinuação dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e dos agonistas duplos GIP/GLP-1, incluindo liraglutida, semaglutida e tirzepatida, sobre o reganho ponderal e as alterações em desfechos cardiometabólicos em adultos com obesidade, integrando dados provenientes de ensaios clínicos randomizados.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida de acordo com as recomendações da versão PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (PAGE *et al.*, 2021) com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre os efeitos da descontinuação de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e agonistas duplos GIP/GLP-1 no reganho de peso e em alterações cardiometabólicas em adultos com obesidade.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e

Cochrane Library, incluindo estudos publicados até 2026. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados a “GLP-1 receptor agonists”, “semaglutide”, “liraglutide”, “tirzepatide”, “withdrawal”, “discontinuation”, “weight regain” e “obesity”, combinados por operadores booleanos. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos elegíveis para identificação de publicações complementares.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de extensão, coortes prospectivas e estudos de mundo real que avaliaram adultos com sobrepeso ou obesidade submetidos previamente ao tratamento com agonistas GLP-1 ou GIP/GLP-1, com posterior descontinuação da terapia. Os desfechos de interesse foram ganho de peso corporal e alterações em parâmetros cardiometabólicos, incluindo glicemia, hemoglobina glicada, pressão arterial e perfil lipídico. Foram excluídos estudos envolvendo populações pediátricas, revisões, relatos de caso, editoriais e estudos que não avaliaram explicitamente o efeito da interrupção do tratamento.

Para fins de síntese descritiva dos resultados, foram calculadas médias aritméticas simples dos valores de perda e ganho de peso reportados nos estudos incluídos. Os valores foram obtidos pela soma dos resultados observados para cada categoria farmacológica (liraglutida, semaglutida e tirzepatida), dividida pelo número de estudos correspondentes. Não foram aplicadas ponderações pelo tamanho amostral nem procedimentos de metanálise.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, com triagem inicial de títulos e resumos seguida de leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. Eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso. Os dados foram extraídos de forma padronizada, incluindo características da população, tipo de intervenção, tempo de seguimento após a descontinuação e magnitude das alterações de peso e desfechos metabólicos.

RESULTADOS

Processo de seleção dos estudos

A estratégia de busca resultou na identificação de 1.284 registros potencialmente relevantes, sendo 412 provenientes do PubMed/MEDLINE, 386 da Scopus, 301 da Web of Science e 185 da Cochrane Library. Após a remoção de 276 registros duplicados, 1.008 estudos permaneceram para a etapa de triagem.

Durante a avaliação de títulos e resumos, 912 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Dos 96 artigos submetidos à leitura na íntegra, 83 foram posteriormente excluídos, principalmente pela ausência de dados específicos sobre a descontinuação do tratamento ou pela falta de desfechos quantitativos relacionados ao ganho de peso e aos parâmetros cardiometabólicos. Ao final do processo de seleção, 13 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a síntese qualitativa da presente revisão.

A busca sistemática identificou estudos clínicos randomizados, análises de extensão, análises pós-hoc e estudos observacionais de mundo real que investigaram o comportamento do peso corporal e de parâmetros cardiometabólicos após a descontinuação de agonistas do receptor GLP-1 e agonistas duplos GIP/GLP-1 em adultos com obesidade ou sobrepeso associado a comorbidades. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos estudos envolvendo semaglutida, liraglutida e tirzepatida.

As características gerais dos estudos selecionados são apresentadas na Tabela 1. Observou-se

ampla heterogeneidade entre os protocolos quanto ao tempo de tratamento, duração do seguimento após a interrupção terapêutica e tamanho amostral. Entretanto, todos os estudos avaliaram desfechos relacionados à manutenção da perda de peso após a suspensão farmacológica.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos.

Estudo	Fármaco	N	Duração do tratamento	Seguimento após suspensão	Perda de peso durante tratamento (%)	Reganho após suspensão (%)	Recuperação do peso perdido (%)	Alterações cardiometabólicas após suspensão
Rubino <i>et al.</i> , 2021	Semaglutida	803	17 meses	12 meses	10,6	6,9	65	Piora parcial glicemia e PA
Wilding <i>et al.</i> , 2022	Semaglutida	327	17 meses	13 meses	17,3	11,6	67	↑ glicemia, ↑ circunferência abdominal, piora perfil lipídico
Jensterle <i>et al.</i> , 2024	Semaglutida	25	4 meses	24 meses	8,9	3,0	33	84% das participantes permaneceram com peso inferior ao basal.
Erlandson <i>et al.</i> , 2026	Semaglutida	49	24 meses	6 meses	7,1	2,6	37,2	Aumento da circunferência da cintura (+2,0 cm) e da glicemia de jejum (+5,1 mg/dL).
Khoo <i>et al.</i> , 2019	Liraglutida	30	7 meses	7 meses	4,2	2,1	50	↑ gordura hepática, ↑ ALT, ↑ marcadores de lesão hepatocelular (cCK-18)
Lundgren <i>et al.</i> , 2021	Liraglutida	195	12 meses	Não houve retirada nesta fase	10–12	5–7	44	Benefícios mantidos após uso
Jensen <i>et al.</i> , 2024	Liraglutida	109	12 meses	12 meses	13,0	6–8	50	Reversão parcial benefícios metabólicos
Ferjan <i>et al.</i> , 2017	Liraglutida	30	12 meses	12 meses	7,0	5,0	70	Sem manutenção completa do perfil metabólico
Aronne <i>et al.</i> , 2024	Tirzepatida	670	9 meses	14 meses	20,9	14,0	67	↑ HbA1c, ↑ circunferência abdominal
Horn <i>et al.</i> , 2026	Tirzepatida	670	9 meses	14 meses	20,9	14,0	67	↑ HbA1c, ↑ glicemia, ↑ PAS
Horn <i>et al.</i> , 2026	Tirzepatida	751	22 meses	13 meses	21,1	7,0	30	Reversão parcial metabólica
Chen <i>et al.</i> , 2025	Tirzepatida	152	13 meses	7 meses	18–20	8–12	50	Piora glicêmica moderada
Gasoyan <i>et al.</i> , 2025	Semaglutida/Tirzepatida	7881	12 meses	12 meses	11,9	5–15	48	Piora glicêmica após interrupção

Fonte: Autores.

De forma geral, todos os estudos demonstraram algum grau de recuperação ponderal após a interrupção do tratamento. Nos ensaios envolvendo semaglutida, a perda de peso durante o período de intervenção variou entre aproximadamente 15% e 17% do peso corporal inicial, sendo observada recuperação substancial após a suspensão. No estudo STEP 1 Extension (WILDING *et al.*, 2022), os participantes recuperaram cerca de dois terços do peso previamente perdido ao longo de 52 semanas de seguimento. Resultado semelhante foi observado em análises de extensão e estudos de prática clínica envolvendo a mesma molécula (ARONNE *et al.*, 2024).

Entre os estudos com liraglutida, a magnitude da perda ponderal durante o tratamento foi inferior à observada com semaglutida e tirzepatida. Ainda assim, verificou-se padrão semelhante de recuperação parcial do peso corporal após a interrupção, mesmo quando estratégias de exercício físico e intervenção comportamental foram mantidas durante parte do seguimento.

Nos estudos envolvendo tirzepatida foram observadas as maiores reduções ponderais durante o tratamento, variando entre aproximadamente 20% e 25% do peso corporal inicial. Entretanto, a interrupção terapêutica também resultou em reganho expressivo, particularmente nos estudos SURMOUNT-4 e SURMOUNT-MAINTAIN.

A comparação entre os diferentes fármacos revelou um gradiente de resposta tanto para perda quanto para recuperação de peso após a descontinuação. Os estudos analisados sugerem que a tirzepatida esteve associada às maiores reduções ponderais durante o tratamento, seguida pela semaglutida e pela liraglutida. Além disso, os estudos que investigaram a descontinuação da tirzepatida relataram maiores magnitudes de reganho de peso em comparação com os demais agonistas avaliados.

Tabela 2. Dinâmica do peso corporal após suspensão de agonistas GLP-1 e GIP/GLP-1: síntese das médias de perda e reganho em adultos com obesidade.

Fármaco	Perda média (%)	Reganho médio (%)
Liraglutida	8,8	5,0
Semaglutida	10,9	6,1
Tirzepatida	18,8	11,0

Fonte: Autores.

A magnitude da recuperação do peso perdido também foi analisada entre os estudos. Observou-se que entre 50% e 70% do peso previamente reduzido foi recuperado durante os períodos de seguimento avaliados. Os maiores percentuais de recuperação do peso corporal foram observados nos estudos STEP 1 Extension (WILDING *et al.*, 2022), STEP 4 (RUBINO *et al.*, 2021) e SURMOUNT-4 (ARONNE *et al.*, 2024), os quais reportaram recuperação substancial do peso previamente perdido após a interrupção do tratamento.

Além das alterações ponderais, diversos estudos avaliaram parâmetros cardiometabólicos após a suspensão dos medicamentos. De forma consistente, observou-se tendência à deterioração parcial dos benefícios obtidos durante o tratamento. Os desfechos mais frequentemente reportados incluíram aumento da hemoglobina glicada, elevação da glicemia de jejum, incremento da circunferência abdominal e piora de marcadores lipídicos. Em alguns estudos, também foram observadas alterações desfavoráveis da pressão arterial.

Os efeitos cardiometabólicos foram particularmente evidentes nos estudos STEP 1 Extension

(WILDING *et al.*, 2022) e SURMOUNT-4 (ARONNE *et al.*, 2024), nos quais a recuperação ponderal foi acompanhada por piora paralela de diversos marcadores metabólicos previamente melhorados durante a fase de tratamento.

Tabela 3. Alterações cardiometabólicas após a descontinuação de agonistas GLP-1 e GIP/GLP-1 em adultos com obesidade: síntese dos principais desfechos metabólicos.

Estudo	HbA1c	Glicemia	Circunferência abdominal	Perfil lipídico	Pressão arterial
Wilding <i>et al.</i> , 2022	↑	↑	↑	↑	↑
Aronne <i>et al.</i> , 2024	↑	↑	↑	↔/↑	↑
Horn <i>et al.</i> , 2026	↑↑	↑	↑	↑	↑
Pós-hoc					
Jensterle, <i>et al.</i> 2024	↑	↑	↑	↑	↔
Erlandson <i>et al.</i> , 2026	↑	↑	↑	↑	NR
Gasoyan <i>et al.</i> , 2025	↑	↑	NR	NR	NR
Gasoyan <i>et al.</i> , 2026	↑	↑	NR	NR	NR

Fonte: Autores.

Quando analisadas as diferenças médias de peso observadas após a interrupção do tratamento, verificou-se que o reganho variou entre aproximadamente 5% e 15% do peso corporal inicial, dependendo do fármaco utilizado, duração da terapia e tempo de seguimento. Os maiores valores foram observados nos estudos com tirzepatida, enquanto os menores foram descritos nos estudos envolvendo liraglutida.

Em conjunto, os resultados demonstram que a interrupção dos agonistas GLP-1 e GIP/GLP-1 está associada a recuperação ponderal clinicamente relevante, frequentemente acompanhada por deterioração parcial dos benefícios cardiometabólicos previamente alcançados. Embora a magnitude dos efeitos varie entre as diferentes moléculas, o padrão geral observado sugere que a manutenção dos benefícios terapêuticos depende, em grande parte, da continuidade do tratamento farmacológico.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática demonstram de forma relevante que a descontinuação dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e dos agonistas duplos GIP/GLP-1 está associada ao reganho ponderal progressivo e à reversão parcial dos benefícios cardiometabólicos previamente alcançados. Embora a magnitude desse fenômeno varie entre as diferentes moléculas, o padrão observado foi notavelmente semelhante entre os estudos analisados, sugerindo que, embora a magnitude desse fenômeno varie entre as diferentes moléculas, os estudos analisados demonstraram um padrão semelhante de recuperação ponderal após a suspensão terapêutica. Esse achado é compatível com a hipótese de que mecanismos biológicos compensatórios relacionados à regulação do peso corporal possam contribuir para o reganho observado (RUBINO *et al.*, 2021; WILDING *et al.*, 2022; ARONNE *et al.*, 2024).

A interpretação desses achados deve considerar a natureza fisiopatológica da obesidade como uma doença crônica, progressiva e recidivante, caracterizada por mecanismos biológicos destinados à manutenção da adiposidade corporal (BRAY *et al.*, 2017). Os agonistas do receptor GLP-1 e os agonistas duplos GIP/GLP-1 atuam reduzindo a ingestão energética por meio de efeitos centrais sobre circuitos

relacionados à saciedade e ao comportamento alimentar, além de promoverem alterações metabólicas favoráveis, como melhora da sensibilidade à insulina e do controle glicêmico. Entretanto, a perda ponderal induzida farmacologicamente pode desencadear respostas adaptativas destinadas à recuperação do peso corporal previamente estabelecido. Estudos demonstram que, após perda de peso, ocorrem alterações persistentes em hormônios reguladores do apetite, incluindo redução da leptina, aumento da grelina e modificações em outros mediadores neuroendócrinos, favorecendo maior fome, menor saciedade e redução do gasto energético (SUMITHRAN *et al.*, 2011). Nesse contexto, o reganho observado após a suspensão dos agonistas incretínicos pode ser compreendido como resultado da interação entre a retirada do estímulo farmacológico e a persistência de mecanismos fisiológicos de defesa da adiposidade.

As evidências provenientes dos programas STEP e SURMOUNT reforçam que a manutenção da perda ponderal induzida pelos agonistas incretínicos parece estar relacionada à continuidade da exposição farmacológica. No STEP 4, a divergência observada entre indivíduos que permaneceram em tratamento com semaglutida e aqueles que foram submetidos à substituição por placebo demonstra que a interrupção terapêutica modifica a trajetória previamente estabelecida de redução do peso corporal (Rubino *et al.*, 2021). De maneira semelhante, a extensão do STEP 1 evidenciou recuperação substancial do peso perdido após a retirada da semaglutida, sugerindo que a perda ponderal obtida durante o tratamento não necessariamente representa uma alteração permanente do equilíbrio energético corporal (Wilding *et al.*, 2022). Esse padrão também foi observado com a tirzepatida no SURMOUNT-4 (Aronne *et al.*, 2024), indicando que, apesar das diferenças de magnitude entre as moléculas, a recuperação ponderal após a suspensão parece representar um fenômeno recorrente entre diferentes terapias incretínicas.

Achados semelhantes foram observados com a tirzepatida. Os resultados provenientes do SURMOUNT-4 e do SURMOUNT-MAINTAIN reforçam que, apesar da maior magnitude de perda ponderal observada com essa molécula, a manutenção dos benefícios parece depender da continuidade terapêutica (ARONNE *et al.*, 2024; HORN *et al.*, 2026). A divergência entre indivíduos que permaneceram em tratamento e aqueles submetidos à retirada farmacológica sugere que a interrupção da terapia pode favorecer a recuperação progressiva do peso corporal e a redução parcial dos benefícios metabólicos previamente obtidos. Adicionalmente, análises pós-hoc indicaram que esse processo pode ser acompanhado por alterações desfavoráveis em marcadores glicometabólicos e cardiovasculares, incluindo hemoglobina glicada, glicemia de jejum, pressão arterial sistólica e circunferência abdominal (HORN *et al.*, 2026). Em conjunto, esses achados indicam que a tirzepatida apresenta elevada eficácia para redução da adiposidade, mas compartilha com outros agonistas incretínicos a característica de estar associada à possibilidade de recuperação ponderal após a descontinuação.

A comparação entre as terapias avaliadas sugere diferenças na magnitude da perda ponderal alcançada durante o tratamento, embora o reganho após a descontinuação tenha sido observado independentemente da molécula utilizada. Estudos envolvendo a liraglutida demonstram que, apesar de promover reduções ponderais geralmente inferiores às observadas com agonistas incretínicos mais recentes, como semaglutida e tirzepatida, a retirada do tratamento também pode ser acompanhada por recuperação do peso corporal (LUNDGREN *et al.*, 2021; JENSEN *et al.*, 2024). Esse padrão sugere que a magnitude da perda inicial não representa o único determinante da manutenção do peso, uma vez que mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação da adiposidade podem permanecer atuantes após a redução ponderal (ROSENBAUM & LEIBEL, 2010; SUMITHRAN *et al.*, 2011). Além disso, a recuperação observada mesmo em indivíduos

submetidos a programas estruturados de exercício reforça que intervenções comportamentais permanecem essenciais, porém podem não ser suficientes isoladamente para neutralizar completamente as adaptações associadas à perda de peso (LUNDGREN *et al.*, 2021; JENSEN *et al.*, 2024).

Os resultados também encontram suporte em evidências de longo prazo. Le Roux *et al.* (2017), avaliando indivíduos com pré-diabetes tratados com liraglutida durante três anos, observaram manutenção da perda ponderal e redução do risco de progressão para diabetes tipo 2 durante o período de exposição farmacológica. Esse achado amplia a compreensão de que os benefícios associados aos agonistas incretínicos não devem ser interpretados exclusivamente como consequência da redução inicial do peso corporal, mas também como resultado da ação contínua desses agentes sobre vias metabólicas envolvidas na homeostase energética e no controle glicêmico. Dessa forma, a interrupção terapêutica pode representar não apenas a perda do efeito sobre o peso, mas também a redução progressiva de estímulos farmacológicos que contribuem para a manutenção do perfil metabólico favorável.

A relevância clínica desses achados é ampliada por estudos de mundo real, que permitem avaliar o comportamento dessas terapias em condições mais próximas da prática assistencial. Diferentemente dos ensaios clínicos, nos quais a administração do medicamento e o acompanhamento são rigorosamente controlados, os cenários reais envolvem fatores adicionais que podem influenciar a continuidade terapêutica, como acesso ao tratamento, custos, tolerabilidade, adesão e percepção individual dos benefícios obtidos. Nesse contexto, estudos observacionais demonstram que a interrupção da semaglutida ou da tirzepatida está associada à recuperação ponderal, reforçando que a manutenção dos resultados depende não apenas da eficácia farmacológica inicial, mas também da capacidade de sustentar a terapia ao longo do tempo (GASOYAN *et al.*, 2025; GASOYAN *et al.*, 2026). Além disso, as elevadas taxas de descontinuação e reinício dos agonistas GLP-1 observadas na prática assistencial indicam que a interrupção terapêutica é um fenômeno frequente e clinicamente relevante, devendo ser considerada no planejamento de estratégias de manejo da obesidade em longo prazo (RODRIGUEZ *et al.*, 2025).

Outro aspecto importante refere-se às causas da descontinuação. Embora fatores econômicos e dificuldades de acesso desempenhem papel relevante, eventos adversos gastrointestinais continuam sendo uma das principais razões para interrupção precoce da terapia, especialmente durante as fases iniciais de escalonamento da dose (WHARTON *et al.*, 2022). Entretanto, a decisão de interromper o tratamento também envolve questões clínicas ainda não completamente esclarecidas. Considerando que a obesidade apresenta características de doença crônica, progressiva e recidivante, cuja fisiopatologia envolve mecanismos biológicos que favorecem a recuperação da adiposidade após a perda ponderal (BRAY *et al.*, 2017), surge o questionamento sobre a duração ideal da terapia com agonistas incretínicos. Embora os dados atuais indiquem manutenção dos benefícios durante o período de exposição farmacológica, a literatura demonstra que a redução ponderal pode desencadear adaptações persistentes nos sistemas reguladores do apetite e do balanço energético, incluindo alterações hormonais associadas ao aumento da fome e à redução da saciedade, mecanismos potencialmente envolvidos no reganho de peso após a interrupção do tratamento (SUMITHRAN *et al.*, 2011). Dessa forma, ainda são necessárias evidências de longo prazo para determinar estratégias individualizadas de manutenção, redução gradual ou eventual suspensão da terapia, bem como seus possíveis impactos metabólicos e clínicos. A decisão sobre a continuidade terapêutica deve considerar não apenas a manutenção do peso corporal, mas também o equilíbrio entre benefícios, segurança, custo, adesão e características individuais dos pacientes.

Além das implicações relacionadas à decisão de manutenção terapêutica, os estudos de seguimento após a retirada farmacológica fornecem evidências clínicas que sustentam a participação desses mecanismos regulatórios na recuperação ponderal. A recuperação ponderal observada após a suspensão dos agonistas incretínicos ocorre acompanhada de alterações desfavoráveis em indicadores metabólicos, sugerindo que o restabelecimento parcial do estado metabólico pré-tratamento acompanha o retorno progressivo do peso corporal (WILDING *et al.*, 2022; JENSEN *et al.*, 2024; HORN *et al.*, 2026). Dessa forma, a manutenção da perda ponderal parece representar um componente fundamental para a preservação dos benefícios cardiometabólicos obtidos durante a terapia (JENSTERLE *et al.*, 2024).

A deterioração cardiometabólica observada após a descontinuação dos agonistas incretínicos reforça que os efeitos dessas terapias ultrapassam a redução isolada do peso corporal. A recuperação ponderal parece estar acompanhada pelo retorno progressivo de alterações metabólicas associadas à obesidade, indicando que a manutenção da perda de peso representa um componente relevante para preservar benefícios relacionados ao controle glicêmico, à adiposidade central e ao risco cardiovascular. Embora a magnitude dessas alterações varie entre os estudos, esse padrão sugere que a suspensão farmacológica pode reduzir simultaneamente os efeitos diretos dos agonistas incretínicos sobre vias metabólicas e favorecer o restabelecimento de mecanismos fisiológicos relacionados à resistência à perda de peso (WILDING *et al.*, 2022; JENSTERLE *et al.*, 2024; HORN *et al.*, 2026). Em populações específicas, como indivíduos vivendo com HIV e esteatose hepática, demonstraram que a interrupção da semaglutida esteve associada tanto ao reganho ponderal quanto à deterioração de marcadores metabólicos relevantes, sugerindo que esse fenômeno transcende populações clínicas específicas (ERLANDSON *et al.*, 2026).

Em conjunto, as evidências disponíveis indicam que o reganho de peso após a descontinuação dos agonistas GLP-1 e GIP/GLP-1 não deve ser interpretado como uma falha terapêutica, mas como uma resposta fisiológica esperada diante da retirada de uma intervenção farmacológica capaz de modular mecanismos envolvidos na regulação do peso corporal. A eficácia desses agentes é demonstrada pela magnitude da perda ponderal e pelas melhorias metabólicas observadas durante o período de tratamento; entretanto, a recuperação parcial desses benefícios após a suspensão evidencia a natureza crônica, progressiva e recidivante da obesidade, caracterizada pela presença de mecanismos biológicos que favorecem a recuperação da adiposidade após a perda ponderal (BRAY *et al.*, 2017). Esse fenômeno é semelhante ao observado em outras condições crônicas, nas quais a interrupção de terapias eficazes frequentemente resulta na perda parcial dos benefícios previamente alcançados, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas de longo prazo e individualizadas (GARVEY *et al.*, 2016). Nos estudos com agonistas incretínicos, a manutenção dos benefícios esteve diretamente relacionada à continuidade da exposição farmacológica, enquanto a retirada do tratamento foi acompanhada por recuperação ponderal e deterioração parcial de parâmetros cardiometabólicos previamente melhorados (RUBINO *et al.*, 2021; WILDING *et al.*, 2022). Dessa forma, o desafio atual não consiste apenas em promover uma perda de peso inicial significativa, mas em desenvolver estratégias capazes de preservar os benefícios obtidos após a redução ou eventual interrupção da terapia farmacológica, considerando a interação entre tratamento medicamentoso, mudanças comportamentais e características individuais dos pacientes.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstra que a descontinuação dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e dos agonistas duplos GIP/GLP-1 está consistentemente associada ao ganho ponderal e à reversão parcial dos benefícios cardiometabólicos previamente alcançados em adultos com obesidade. Esse padrão foi observado de forma convergente em ensaios clínicos randomizados, extensões de estudos pivotais e investigações de mundo real envolvendo liraglutida, semaglutida e tirzepatida.

Embora a magnitude dos efeitos varie entre os diferentes fármacos, os estudos analisados demonstram que perdas de peso entre aproximadamente 7% e 21% durante o tratamento são seguidas por recuperação parcial do peso após a suspensão da terapia, frequentemente correspondendo a 30%–70% da perda ponderal previamente obtida. Paralelamente, observou-se deterioração de parâmetros cardiometabólicos, incluindo glicemia, hemoglobina glicada, circunferência abdominal, perfil lipídico e pressão arterial, indicando que parcela importante dos benefícios metabólicos depende da continuidade da intervenção farmacológica.

Em conjunto, os achados reforçam a compreensão da obesidade como uma doença crônica, progressiva e recidivante, cuja fisiopatologia favorece o restabelecimento do peso corporal após a interrupção de tratamentos eficazes. Nesse contexto, os agonistas GLP-1 e GIP/GLP-1 devem ser interpretados não apenas como agentes indutores de perda de peso, mas como terapias potencialmente destinadas ao manejo contínuo da doença.

Do ponto de vista clínico, os resultados sustentam a necessidade de estratégias de manutenção em longo prazo, incluindo continuidade farmacológica quando indicada, intervenções intensivas sobre o estilo de vida e abordagens combinadas capazes de minimizar a recidiva ponderal após a suspensão do tratamento. Adicionalmente, estudos com seguimento prolongado são necessários para determinar quais fatores individuais, terapêuticos e comportamentais influenciam a manutenção da perda de peso e a preservação dos benefícios cardiometabólicos após a descontinuação dessas terapias.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- ARONNE, Louis 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.
- BRAY, Goerge A. et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity reviews**, v. 18, n. 7, p. 715-723, 2017.
- CHEN, Congling et al. Weight loss maintenance after tirzepatide cessation in people with overweight/obesity: a real-world follow-up of the phase 3 SURMOUNT-CN trial. **Life Metabolism**, v. 4, n. 5, p. loaf024, 2025.
- ERLANDSON, Kristine M. et al. The Bounce-back Effect: What Happens After Cessation of Low-dose Semaglutide in People With HIV. **Clinical Infectious Diseases**, v. 82, n. 3, p. e544-e548, 2026.
- GARVEY, W. Timothy et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, v. 22, p. 1-203, 2016.

GASOYAN, Hamlet et al. Changes in weight and glycemic control following obesity treatment with semaglutide or tirzepatide by discontinuation status. **Obesity**, v. 33, n. 9, p. 1657-1667, 2025.

GASOYAN, Hamlet et al. Obesity Treatments and Weight Changes in Clinical Practice After Discontinuation of Semaglutide or Tirzepatide. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 28, n. 6, p. 4795-4805, 2026.

HEYMSFIELD, Steven B.; WADDEN, Thomas A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 3, p. 254-266, 2017.

HORN, Deborah B. et al. Cardiometabolic parameter change by weight regain on tirzepatide withdrawal in adults with obesity: a post hoc analysis of the SURMOUNT-4 trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 186, n. 2, p. 157-167, 2026.

HORN, Deborah B. et al. Tirzepatide for maintenance of bodyweight reduction in people with obesity in the USA (SURMOUNT-MAINTAIN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, 2026.

JENSEN, Simon Birk Kjær 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**, v. 69, 2024.

JENSTERLE, Mojca; FERJAN, Simona; JANEZ, Andrej. The maintenance of long-term weight loss after semaglutide withdrawal in obese women with PCOS treated with metformin: a 2-year observational study. **Frontiers in endocrinology**, v. 15, p. 1366940, 2024.

KHOO, Joan et al. Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 39, n. 5, p. 941-949, 2019.

LE ROUX, Carel W. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10077, p. 1399-1409, 2017.

LUNDGREN, Julie R. et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1719-1730, 2021.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **bmj**, v. 372, 2021.

RODRIGUEZ, Patricia J. et al. Discontinuation and reinitiation of dual-labeled GLP-1 receptor agonists among US adults with overweight or obesity. **JAMA network open**, v. 8, n. 1, p. e2457349, 2025.

ROSENBAUM, Michael; LEIBEL, Rudolph L. Adaptive thermogenesis in humans. **International journal of obesity**, v. 34, n. 1, p. S47-S55, 2010.

RUBINO, Domenica et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021.

SUMITHRAN, Priya et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 17, p. 1597-1604, 2011.

WHARTON, Sean et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 24, n. 1, p. 94-105, 2022.

WILDING, John PH 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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. WHO Fact Sheets, 2024.