REGANHO DE PESO APÓS A SUSPENSÃO DOS AGONISTAS DE GLP-1: MECANISMOS METABÓLICOS E ESTRATÉGIAS PARA MANUTENÇÃO DOS RESULTADOS

WEIGHT REGAIN AFTER DISCONTINUATION OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS: METABOLIC MECHANISMS AND STRATEGIES FOR MAINTAINING OUTCOMES

RECUPERACIÓN DE PESO TRAS LA SUSPENSIÓN DE AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1: MECANISMOS METABÓLICOS Y ESTRATEGIAS PARA MANTENER LOS RESULTADOS

10.56238/IIMedCientifica-127

Eberson da Silva Rodrigues do Nascimento
Médico, neurologista, psiquiatra, psicoterapeuta, mestre, doutor e professor
Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)
E-mail: mal.drebersonnascimento@gmail.com

Yuri Papacosta Siqueira
Médico
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
E-mail: dryuripapacosta@gmail.com

Gabriela Luiza Vazquez Nicarea
Médica
Instituição: Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP)
E-mail: gabrielanica15@gmail.com

João Matheus de Oliveira Santos
Medicina
Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
E-mail: jmos022003@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0001-5639-2045

Benson Alves da Silva Reis
Médico generalista
Instituição: Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR)
E-mail: beasreis2@gmail.com

Ivanna Joy Andreani
Médica
Instituição: Universidade de Buenos Aires (UBA)
E-mail: ivannababe95@gmail.com

Lucas Antonio Marin
Médico
Instituição: Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR)
E-mail: antoniolucasmarin@gmail.com

Jhonatan Henrique Freitas Lima
Médico
Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
E-mail: drjhonatanfreitas@gmail.com

Ana Leticia Santiago Ricci
Medicina
Instituição: Universidade Positivo
E-mail: anale20@yahoo.com.br

Catarina da Fonte Repelle
Médica
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas)
E-mail: catarina.df.repelle@hotmail.com

Luan Caimar Fuchs
Médico
Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)
E-mail: drluanfuchs@gmail.com

Katia Azevedo Costa
Residência em Ginecologia e Obstetrícia; pós-graduação em Endocrinologia em andamento
Instituição: Hospital Universitário Sul Fluminense (HUSF) / Instituto Anhanguera
E-mail: katitacost@yahoo.com.br

Heloisa Aijado Pereira
Medicina
Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) – Presidente Prudente
E-mail: heloaijado@hotmail.com

Valéria Goulart
Médica, com pós-graduação em Endocrinologia
Instituição: Afya Educação Médica
E-mail: dravaleriagoulart@gmail.com

Giovana Mitie Bansho
Médica
Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)
E-mail: giovanabansho@outlook.com

Matheus Henrique Gutierris
Médico, especialista em Clínica Médica
Instituição: Centro Universitário Ingá (UNINGÁ) / Santa Casa de Maringá
E-mail: matheusgutierris@hotmail.com

José Francisco Almeida Vieira Filho
Médico, residente em Clínica Médica
Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC) / Hospital Estadual Dr. Jayme Santos Neves
E-mail: josefranvieira3@gmail.com

Aline de Lima
Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica – Poços de Caldas
E-mail: alinelima1913@hotmail.com

Daniele Oliveira Formiga
Biomédica e acadêmica de Medicina
Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH)
E-mail: dannyformiga@hotmail.com

Vinicius Lima Nunes
Médico
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: viniciuslimanunes2017@gmail.com

RESUMO

Objetivo: analisar criticamente o reganho de peso após a suspensão de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e da tirzepatida, seus mecanismos fisiológicos e as estratégias de manutenção apoiadas por evidências. Métodos: revisão narrativa crítica com buscas realizadas em outubro de 2026 no PubMed/MEDLINE, Scopus e LILACS, complementadas pelo rastreamento de referências. Foram identificados 565 registros (189 no PubMed, 175 na Scopus e 201 na LILACS); após a exclusão de 98 duplicatas, restaram 467 registros únicos; 21 artigos foram avaliados na íntegra, 12 excluídos e nove incluídos na síntese principal. Resultados: ensaios randomizados de retirada demonstraram recuperação expressiva do peso após a suspensão de semaglutida e tirzepatida, enquanto a continuidade do tratamento preservou melhor a perda ponderal. Na extensão do STEP 1, houve recuperação de 11,6 pontos percentuais em um ano após a suspensão; no STEP 4, o grupo transferido para placebo apresentou aumento de 6,9% em 48 semanas, versus redução adicional de 7,9% com semaglutida. A termogênese adaptativa, o aumento da ingestão alimentar e a retirada dos efeitos incretínicos constituem mecanismos fisiologicamente plausíveis, embora sua contribuição específica após a suspensão ainda não esteja completamente estabelecida. Exercício supervisionado, seguimento multiprofissional e suporte alimentar apresentam evidências promissoras, porém heterogêneas. Conclusão: o reganho reforça o caráter crônico da obesidade e sustenta estratégias individualizadas, sustentáveis e de acompanhamento prolongado. Não há

evidência suficiente para presumir que a redução progressiva da dose, isoladamente, previna o reganho após a suspensão completa.

Palavras-chave: Obesidade. Agonistas do Receptor GLP-1. Tirzepatida. Reganho de Peso. Descontinuação do Tratamento. Manutenção do Peso.

ABSTRACT
Objective: to critically examine weight regain after discontinuation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and tirzepatide, its physiological mechanisms, and evidence-supported maintenance strategies. Methods: a critical narrative review based on searches conducted in October 2026 in PubMed/MEDLINE, Scopus, and LILACS, supplemented by reference screening. A total of 565 records were identified (189 in PubMed, 175 in Scopus, and 201 in LILACS). After removing 98 duplicates, 467 unique records remained; 21 full-text articles were assessed, 12 were excluded, and nine were included in the main synthesis. Results: randomized withdrawal trials demonstrated substantial weight regain after semaglutide and tirzepatide discontinuation, whereas treatment continuation more effectively preserved weight loss. In the STEP 1 extension, participants regained 11.6 percentage points during one year after discontinuation. In STEP 4, the placebo-switch group gained 6.9% over 48 weeks, compared with an additional 7.9% loss with continued semaglutide. Adaptive thermogenesis, increased energy intake, and withdrawal of incretin-mediated effects represent physiologically plausible mechanisms, although their specific contribution after treatment cessation remains incompletely established. Supervised exercise, multidisciplinary follow-up, and structured dietary support show promising but heterogeneous evidence. Conclusion: weight regain reinforces obesity as a chronic condition and supports individualized, sustainable, long-term maintenance care. There is insufficient evidence to assume that dose tapering alone prevents weight regain after complete discontinuation.

Keywords: Obesity. GLP-1 Receptor Agonists. Tirzepatide. Weight Regain. Treatment Discontinuation. Weight Maintenance.

RESUMEN
Objetivo: analizar críticamente la recuperación del peso después de suspender los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la tirzepatida, sus mecanismos fisiológicos y las estrategias de mantenimiento respaldadas por evidencia. Métodos: revisión narrativa crítica con búsquedas efectuadas en octubre de 2026 en PubMed/MEDLINE, Scopus y LILACS, complementadas por la revisión de referencias. Se identificaron 565 registros (189 en PubMed, 175 en Scopus y 201 en LILACS); tras eliminar 98 duplicados, quedaron 467 registros únicos; se evaluaron 21 artículos a texto completo, se excluyeron 12 y se incluyeron nueve en la síntesis principal. Resultados: los ensayos aleatorizados de retirada mostraron una recuperación sustancial del peso tras suspender semaglutida y tirzepatida, mientras que mantener el tratamiento preservó mejor la pérdida ponderal. En la extensión STEP 1 se recuperaron 11,6 puntos porcentuales durante el año posterior a la suspensión; en STEP 4, el grupo transferido a placebo aumentó un 6,9% en 48 semanas, frente a una reducción adicional del 7,9% con semaglutida. La termogénesis adaptativa, el aumento de la ingesta energética y la retirada de los efectos mediados por incretinas constituyen mecanismos fisiológicamente plausibles, aunque su contribución específica después de la suspensión aún no está completamente establecida. El ejercicio supervisado y el apoyo multidisciplinario y nutricional muestran evidencia prometedora, pero heterogénea. Conclusión: la recuperación de peso refuerza el carácter crónico de la obesidad y respalda

estrategias individualizadas, sostenibles y de seguimiento prolongado. No existe evidencia suficiente para asumir que la reducción gradual de la dosis por sí sola prevenga la recuperación del peso tras la suspensión completa.

Palabras clave: Obesidad. Agonistas del Receptor GLP-1. Tirzepatida. Recuperación de Peso. Suspensión del Tratamiento. Mantenimiento del Peso.



1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e recidivante, influenciada por determinantes biológicos, comportamentais, sociais e ambientais. A redução ponderal promove benefícios clínicos, porém desencadeia respostas homeostáticas que tendem a favorecer a recuperação do peso. Entre elas estão alterações na sinalização de fome e saciedade, na recompensa alimentar e no gasto energético, cuja intensidade varia entre indivíduos (SUMITHRAN *et al.*, 2011; VAN BAAK; MARIMAN, 2023).

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), como liraglutida e semaglutida, ampliaram as possibilidades de tratamento farmacológico da obesidade. Esses agentes atuam sobre circuitos de regulação da ingestão alimentar e, em determinados contextos, reduzem a ingestão energética e a motivação para consumo de alimentos palatáveis (BLUNDELL *et al.*, 2017). A tirzepatida, frequentemente discutida no mesmo contexto terapêutico, não é um agonista exclusivo de GLP-1: trata-se de um agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, distinção farmacológica relevante para a interpretação dos resultados. Por essa razão, o presente estudo a trata como terapia incretínica distinta dos agonistas seletivos de GLP-1.

Embora a eficácia durante o uso esteja bem documentada, a interrupção dos fármacos expõe o desafio da manutenção. Na extensão do ensaio STEP 1, após um ano sem semaglutida, os participantes recuperaram aproximadamente dois terços da perda ponderal obtida; entretanto, nesse estudo, a intervenção estruturada de estilo de vida também foi interrompida, o que impede atribuir todo o reganho exclusivamente à retirada farmacológica. Ensaios randomizados de retirada posteriores, como STEP 4 e SURMOUNT-4, forneceram comparações mais diretas entre manutenção farmacológica e substituição por placebo (WILDING *et al.*, 2022; RUBINO *et al.*, 2021; ARONNE *et al.*, 2024). Metanálises recentes também apontam recuperação ponderal e atenuação dos benefícios cardiometabólicos depois da suspensão, ainda que as estimativas variem conforme o medicamento, os tempos de seguimento e a população estudada (WEST *et al.*, 2026; BUDINI *et al.*, 2026).

A questão clínica não se limita a descrever o reganho, mas a distinguir as medidas efetivamente testadas das recomendações fundamentadas em plausibilidade fisiológica ou extrapolação de programas gerais de controle do peso. Há ensaios sobre a continuidade do tratamento, manutenção em dose reduzida, atividade física supervisionada e, mais recentemente, suporte alimentar estruturado. Entretanto, comparar diretamente estratégias muito diferentes exige atenção à qualidade dos desenhos, aos desfechos avaliados, ao momento da intervenção e ao fato de que redução para uma dose de

manutenção não equivale a retirada progressiva até a suspensão completa (LUNDGREN *et al.*, 2021; JENSEN *et al.*, 2024; HORN *et al.*, 2026b; HOLLIS-HANSEN *et al.*, 2026).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi sintetizar criticamente os mecanismos metabólicos relacionados ao reganho de peso após a suspensão de terapias incretínicas, descrever a magnitude do fenômeno e comparar as estratégias de manutenção dos resultados, distinguindo evidência direta de ensaios de retirada, achados observacionais, evidências preliminares e inferências fisiológicas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa crítica da literatura, com estratégia de busca estruturada e síntese qualitativa de evidências primárias e secundárias. A pergunta norteadora foi: quais mecanismos fisiológicos e quais intervenções estão associados ao reganho ou à manutenção do peso após a suspensão de agonistas do receptor GLP-1 e, de modo complementar, da tirzepatida em adultos com excesso de peso? O foco prioritário foi o período posterior à suspensão, distinguindo-o de estudos que avaliam exclusivamente a eficácia durante o tratamento. Foram priorizados estudos em adultos com sobrepeso ou obesidade que apresentassem dados sobre reganho, manutenção ponderal ou mecanismos pertinentes após a interrupção; estudos exclusivamente pré-clínicos, notícias, resumos de congresso sem dados completos e pesquisas restritas à eficácia durante o tratamento, sem dados pertinentes à manutenção após a interrupção, não foram elegíveis para a síntese principal.

Em outubro de 2026, foram realizadas buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e LILACS/BVS, complementadas pelo rastreamento de referências das publicações pertinentes. O período prioritário de interesse foi de 2017 à outubro de 2026. As estratégias foram organizadas por grupos de termos referentes aos medicamentos (agonistas do receptor GLP-1, semaglutida, liraglutida e tirzepatida), à interrupção terapêutica (suspensão, descontinuação e retirada) e aos desfechos (reganho, manutenção do peso e obesidade). O Quadro 1 apresenta a sintaxe de referência descrita para cada base; termos complementares sobre exercício, estilo de vida e adaptação metabólica foram considerados na consulta às referências pertinentes.

As estratégias foram adaptadas à estrutura de campos e à terminologia de cada base. Os quantitativos apresentados correspondem aos registros identificados pelos autores em cada fonte. O rastreamento manual foi utilizado para contextualização e recuperação de estudos fundamentais, sem contagem adicional no conjunto de registros das três bases.

Quadro 1. Fontes de informação e estratégias de busca utilizadas na revisão

Fonte	Estratégia de referência
PubMed/MEDLINE (n = 189)	(("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[MeSH Terms] OR semaglutide[Title/Abstract] OR liraglutide[Title/Abstract] OR tirzepatide[Title/Abstract]) AND (discontinuation[Title/Abstract] OR withdrawal[Title/Abstract] OR cessation[Title/Abstract]) AND ("weight regain"[Title/Abstract] OR "weight maintenance"[Title/Abstract] OR obesity[Title/Abstract]))
Scopus (n = 175)	TITLE-ABS-KEY(("GLP-1 receptor agonist*" OR semaglutide OR liraglutide OR tirzepatide) AND (withdrawal OR discontinuation OR cessation) AND ("weight regain" OR "weight maintenance" OR obesity))
LILACS/BVS (n = 201)	(tw:(semaglutida OR liraglutida OR tirzepatida OR "agonistas do receptor GLP-1")) AND (tw:(suspensão OR descontinuação OR interrupção OR reganho OR "recuperação de peso"))
Rastreamento de referências	Consulta às listas bibliográficas das publicações pertinentes, ensaios fundamentais e revisões relacionadas à manutenção ponderal, sem contagem adicional de registros.

Período prioritário: 2017 à outubro de 2026. As estratégias de referência são apresentadas conforme descritas na metodologia; a recuperação dos estudos foi complementada pelo rastreamento manual de referências.
Fonte: elaboração própria (2026).

Na identificação, foram localizados 565 registros: 189 no PubMed/MEDLINE, 175 na Scopus e 201 na LILACS/BVS. Após a remoção de 98 duplicatas, permaneceram 467 registros únicos para triagem por títulos e resumos. Nessa etapa, 446 registros foram excluídos e 21 publicações foram avaliadas na íntegra. Dessas, 12 foram excluídas pelos seguintes motivos, mutuamente exclusivos: ausência de dados sobre reganho ou manutenção ponderal após a suspensão, sem contribuição mecanística pertinente (n = 3); avaliação exclusiva da eficácia farmacológica durante o tratamento, sem acompanhamento posterior à interrupção (n = 4); população ou intervenção incompatível com os critérios de elegibilidade (n = 2); e dados insuficientes para interpretação dos desfechos de interesse (n = 3). Ao final, nove publicações compuseram a síntese narrativa principal, priorizando ensaios randomizados de retirada, seguimentos pós-suspensão e estudos com maior pertinência para a pergunta clínica. Outras referências foram utilizadas exclusivamente para contextualização teórica, fundamentação mecanística ou discussão complementar.

O recorte temporal priorizou estudos em humanos publicados entre 2017 e outubro de 2026, com foco em ensaios randomizados de retirada, seguimentos pós-suspensão, estudos observacionais relacionados à manutenção ponderal, revisões sistemáticas e metanálises. Uma investigação seminal de 2011 foi mantida como suporte mecanístico. Não foram elegíveis para a síntese principal estudos exclusivamente pré-clínicos, notícias, resumos de congresso sem dados completos e pesquisas restritas à eficácia durante o tratamento, sem dados pertinentes à manutenção após a interrupção. Considerando

a natureza narrativa crítica e a seleção orientada pela pertinência clínica e pela robustez dos dados disponíveis, não se reivindica uma revisão sistemática exaustiva nem se apresenta fluxograma PRISMA.

A síntese narrativa considerou população, tamanho amostral, intervenção ou exposição, comparador, seguimento, alteração de peso, desfechos cardiometabólicos e principais limitações metodológicas. Os achados foram organizados em magnitude e evolução do reganho, bases metabólicas e intervenções de manutenção. Não foi realizada metanálise própria, devido à heterogeneidade dos desenhos, intervenções e desfechos, nem avaliação formal de risco de viés ou certeza da evidência. A caracterização descritiva das evidências, apresentada no Quadro 3, considera delineamento, presença de comparador e aplicabilidade, sem atribuir níveis formais de certeza. Como foram analisados dados publicados, não houve recrutamento de participantes.

3 RESULTADOS E SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS

3.1 MAGNITUDE, CRONOLOGIA E REPERCUSSÕES CARDIOMETABÓLICAS

O STEP 4 randomizou 803 pessoas que haviam completado 20 semanas de semaglutida, após perda média inicial de 10,6%, para continuidade do fármaco ou substituição por placebo, com aconselhamento de estilo de vida nos dois grupos. Entre as semanas 20 e 68, a alteração média de peso foi de −7,9% com manutenção do medicamento versus +6,9% no grupo placebo; a diferença entre grupos foi de −14,8 pontos percentuais (IC95%: −16,0 a −13,5). Assim, a intervenção comportamental mantida em ambos os braços, isoladamente, não preveniu o reganho observado após a retirada da medicação (RUBINO *et al.*, 2021).

Na extensão observacional do STEP 1, envolvendo 327 participantes, a semaglutida foi interrompida juntamente com a intervenção de estilo de vida ao fim da 68ª semana. Um ano depois, o grupo anteriormente tratado com semaglutida recuperara 11,6 pontos percentuais de peso corporal, após redução prévia média de 17,3%, permanecendo com redução líquida de 5,6% em relação ao início. Como a cessação ocorreu simultaneamente à retirada da intervenção comportamental, não é possível atribuir todo o reganho unicamente ao fármaco (WILDING *et al.*, 2022).

No SURMOUNT-4, adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes que haviam utilizado tirzepatida por 36 semanas apresentavam perda média de 20,9% antes da randomização. Durante as 52 semanas seguintes, a manutenção do tratamento resultou em redução adicional de 5,5%, enquanto o grupo transferido ao placebo apresentou ganho de 14,0% a partir do peso registrado na randomização.

O desenho reforça o benefício da terapia continuada, mas deve ser interpretado considerando-se o agonismo duplo GIP/GLP-1 e o caráter de seleção de participantes que haviam tolerado a fase inicial do tratamento (ARONNE *et al.*, 2024).

Na metanálise de West *et al.* (2026), 37 estudos com 9.341 participantes avaliaram a interrupção de diferentes medicamentos para controle do peso; a taxa média de reganho foi estimada em 0,4 kg/mês (IC95%: 0,3–0,5), valor referente ao conjunto de classes farmacológicas, e não exclusivamente aos agonistas GLP-1. Budini *et al.* (2026), focalizando terapias com GLP-1, estimaram que aproximadamente 60% da perda alcançada durante o uso havia sido recuperada um ano após a interrupção. Esses resultados não são diretamente intercambiáveis, pois diferem na composição dos estudos e na métrica de reganho, e as estimativas agregadas não devem ser interpretadas como trajetórias individuais inevitáveis.

As consequências ultrapassam o peso. Tzang *et al.* (2025) observaram piora agregada em parâmetros antropométricos e glicêmicos após a cessação, com elevada heterogeneidade entre ensaios. Em análise pós-hoc do SURMOUNT-4, a maior fração de peso recuperada foi acompanhada de aumento mais expressivo da circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e hemoglobina glicada. Trata-se, contudo, de associação em análise secundária, não de demonstração de causalidade isolada para cada parâmetro (HORN *et al.*, 2026a).

Quadro 2. Nove publicações centrais incluídas na síntese narrativa sobre reganho e manutenção ponderal

Publicação e desenho	**Comparação e resultado principal**	**Interpretação e limites**
Rubino et al. (2021) — STEP 4 ECR de retirada; n = 803; 48 semanas	Continuação de semaglutida versus placebo, com orientação de estilo de vida nos dois grupos. Alteração desde a randomização: −7,9% versus +6,9%.	Comparação direta robusta; participantes sem diabetes selecionados após fase inicial com semaglutida. Demonstra maior manutenção da perda com tratamento continuado, não ausência absoluta de reganho.
Wilding et al. (2022) — extensão STEP 1 Extensão pós-tratamento; n = 327; 52 semanas	Suspensão de semaglutida e da intervenção estruturada de estilo de vida. Reganho de 11,6 pontos percentuais após perda anterior de 17,3%.	Extensão observacional; não isola o efeito da retirada farmacológica da interrupção do suporte comportamental.
Aronne et al. (2024) — SURMOUNT-4 ECR de retirada; n = 670; 52 semanas	Manutenção de tirzepatida versus troca por placebo. Alteração desde a randomização: −5,5% versus +14,0%.	Tirzepatida apresenta agonismo duplo GIP/GLP-1; participantes selecionados após tolerar a fase inicial. Evidência direta de manutenção versus placebo, mas não de desmame até suspensão.
Jensen et al. (2024) Seguimento pós-ensaio; 109 participantes; um ano	Seguimento após estratégias anteriores de exercício supervisionado, liraglutida, combinação ou placebo. Reganho 6,0 kg maior após liraglutida isolada que após exercício isolado.	Análise pós-intervenção em população específica, com perdas de seguimento.
Jensterle et al. (2024) Coorte observacional; n = 25; dois anos	Metformina e aconselhamento após suspensão de semaglutida em mulheres com SOP. Recuperação de aproximadamente um terço da perda; 84% abaixo do peso inicial.	Sem controle e com intervenções concomitantes; não permite atribuir efeito isolado à metformina.
Horn et al. (2026b) — SURMOUNT-MAINTAIN ECR; n = 378; 52 semanas de manutenção	Tirzepatida na dose máxima tolerada versus 5 mg versus placebo. Perda total desde o início: −21,9%, −16,6% e −9,9%.	Dose reduzida preserva benefício frente ao placebo; não equivale a testar desmame até suspensão completa.
Hollis-Hansen et al. (2026) ECR piloto; n = 39; quatro meses	Aplicativo de bem-estar ou refeições individualizadas versus cuidado usual após cessação. Menor ganho ponderal nos dois grupos estruturados.	Amostra pequena, seguimento curto e peso como desfecho exploratório; evidência preliminar, sem base para inferir benefício duradouro.
West et al. (2026) Revisão sistemática/metanálise; 37 estudos, n = 9.341	Descontinuação de diferentes medicamentos para controle do peso. Taxa média de reganho estimada em cerca de 0,4 kg/mês.	Resultado agregado de várias classes farmacológicas, não exclusivo de agonistas GLP-1; estimativa populacional, não trajetória individual.

Publicação e desenho	Comparação e resultado principal	Interpretação e limites
Budini et al. (2026) Revisão sistemática/metarregressão; 48 estudos	Trajetória de reganho após interrupção de terapias GLP-1. Estimativa de 60% da perda recuperada após um ano.	Extrapolações além de 52 semanas são projeções modeladas, não observações diretas.

ECR = ensaio clínico randomizado; SOP = síndrome dos ovários policísticos. Resultados percentuais possuem denominadores e períodos específicos e não devem ser somados nem interpretados como equivalentes. Estudos complementares citados no texto não integram esta contagem.
Fonte: elaboração própria a partir das nove publicações selecionadas.

3.2 MECANISMOS METABÓLICOS E NEUROCOMPORTAMENTAIS

O reganho de peso após a retirada não deve ser interpretado como um processo exclusivamente volitivo. A perda de massa corporal tende a reduzir as necessidades energéticas absolutas e pode produzir componentes adicionais de adaptação termogênica. Paralelamente, as vias hormonais e neurais de fome, saciedade e recompensa alimentar podem favorecer maior ingestão energética, mesmo após o sucesso da intervenção inicial (SUMITHRAN *et al.*, 2011; VAN BAAK; MARIMAN, 2023). Essas alterações são bem descritas após emagrecimento por diferentes métodos, mas sua magnitude específica após a retirada de cada terapia incretínica não foi diretamente quantificada em todos os ensaios incluídos. Assim, é útil distinguir mecanismos demonstrados durante o tratamento, mecanismos conhecidos após perda ponderal por outras intervenções e mecanismos especificamente demonstrados no período pós-suspensão.

Durante o uso de agonistas GLP-1, ocorre modulação de circuitos centrais envolvidos no apetite e na saciedade; em estudo mecanístico, semaglutida reduziu ingestão energética e alterou respostas alimentares durante a exposição farmacológica (BLUNDELL *et al.*, 2017). Quando a droga é suspensa, seu efeito anorexígeno deixa de atuar progressivamente. A expressão “retorno do apetite” é, portanto, clinicamente coerente, mas não autoriza afirmar, de forma causal e uniforme, que a suspensão provoque um aumento mensurável de grelina ou uma alteração específica de leptina em todos os indivíduos. Do mesmo modo, a termogênese adaptativa constitui mecanismo plausível extrapolado principalmente da literatura de perda ponderal por outras intervenções, e não um fenômeno já quantificado de forma padronizada após a retirada de cada fármaco estudado.

O comportamento ponderal pós-suspensão provavelmente resulta da convergência entre retirada do estímulo farmacológico, ambiente obesogênico, adaptações induzidas pela perda de peso, fatores psicossociais e barreiras de acesso a tratamento de longo prazo. Em coorte norte-americana com mais de 125 mil usuários, interrupção e reinício da farmacoterapia foram frequentes e

relacionados, entre outros fatores, à presença de diabetes, efeitos adversos e evolução ponderal, sugerindo que condições clínicas e de acesso modulam a trajetória de manutenção (RODRIGUEZ *et al.*, 2025).

3.3 ESTRATÉGIAS DE MANUTENÇÃO APÓS A INTERRUPÇÃO

A evidência mais consistente, em ensaios randomizados, favorece a continuidade do tratamento em pessoas com indicação clínica e adequada tolerabilidade. A opção deve ser reavaliada conforme resposta, efeitos adversos, preferências, contraindicações e viabilidade econômica, evitando tanto a suspensão automática ao atingir a meta quanto a manutenção irrefletida. O benefício demonstrado deve ser descrito como maior preservação da perda ponderal ou redução da magnitude do reganho em comparação com a interrupção, e não como prevenção absoluta do reganho. No SURMOUNT-MAINTAIN, a dose reduzida de tirzepatida (5 mg) preservou perda ponderal maior do que placebo, embora menor do que a obtida com a dose máxima tolerada; esse ensaio não demonstra que um esquema de "desmame" até a suspensão elimine o reganho (HORN *et al.*, 2026b).

Exercício físico estruturado tem potencial de manutenção especialmente relevante. Lundgren *et al.* (2021) demonstraram vantagem da associação de exercício supervisionado à liraglutida durante a fase de tratamento após emagrecimento dietético. No seguimento um ano após o término das intervenções, o reganho de peso foi 6,0 kg maior após liraglutida isolada em comparação com o grupo previamente submetido apenas a exercício supervisionado; a combinação também apresentou vantagem em desfechos de manutenção em relação à liraglutida isolada (JENSEN *et al.*, 2024). A extrapolação desses resultados para qualquer tipo ou intensidade de atividade física, entretanto, não é justificada.

O apoio nutricional e comportamental deve integrar o plano de manutenção, mas a evidência específica de eficácia isolada após a suspensão de agonistas GLP-1 permanece mais restrita. Em ensaio piloto randomizado publicado em outubro de 2026, aplicativo digital de bem-estar e refeições individualizadas mostraram sinal favorável para menor ganho ponderal em quatro meses, em comparação com o cuidado usual; o estudo incluiu apenas 39 participantes e considerou o peso desfecho exploratório (HOLLIS-HANSEN *et al.*, 2026). Esses resultados devem ser classificados como preliminares e não justificam inferência de benefício duradouro da tecnologia ou do suporte alimentar isoladamente. Recomendações de autoacompanhamento, alimentação sustentável, manejo de barreiras e suporte continuado encontram respaldo adicional em diretrizes gerais de cuidado da

obesidade, mas sua efetividade específica no pós-GLP-1 precisa ser testada em ensaios maiores (NICE, 2025).

A manutenção de metformina após a suspensão foi descrita em pequena coorte de mulheres com síndrome dos ovários policísticos, das quais 84% permaneceram abaixo do peso basal ao final de dois anos. Sem grupo comparador, e com intervenções simultâneas, não se pode concluir que a metformina, por si, preveniu o reganho ou recomendar seu uso rotineiro exclusivamente para essa finalidade (JENSTERLE *et al.*, 2024).

Quadro 3. Estratégias de manutenção ponderal, evidências disponíveis e limitações

Estratégia e suporte	**Evidência e caracterização descritiva**	**Aplicabilidade e lacunas**
Manutenção farmacológica na dose eficaz STEP 4; SURMOUNT-4	Benefício comparativo consistente frente à interrupção, demonstrado nos ensaios randomizados de retirada; indica maior preservação da perda ponderal.	Individualizar indicação, segurança, custo, tolerabilidade e preferência do paciente.
Dose menor com fármaco mantido SURMOUNT-MAINTAIN (2026)	Tirzepatida 5 mg preservou maior perda do que placebo, mas menos do que a dose máxima. Evidência comparativa de manutenção, não de retirada progressiva.	Não confundir dose reduzida de manutenção com retirada progressiva até zero; não extrapolar entre moléculas.
Exercício supervisionado estruturado Lundgren (2021); Jensen (2024)	Menor reganho observado no seguimento após programa supervisionado. Evidência de seguimento pós-intervenção, limitada às populações e aos programas avaliados.	Adesão, tipo de exercício e acesso à supervisão limitam generalização.
Exercício associado à farmacoterapia Lundgren (2021); Jensen (2024)	Sinal favorável de menor ganho em quatro meses. Evidência preliminar de ensaio piloto, com amostra pequena e desfecho exploratório.	O seguimento pós-tratamento apresentou perdas e não demonstra equivalência entre diferentes programas.
Apoio alimentar e refeições individualizadas Hollis-Hansen (2026)	Potencial para reforço de hábitos e seguimento; evidência pós-GLP-1 ainda preliminar e suporte indireto de diretrizes gerais.	Necessários ensaios maiores, seguimento prolongado e avaliação de custos.
Aplicativos digitais e automonitoramento Hollis-Hansen (2026); NICE (2025)	Potencial para reforço de hábitos e seguimento; evidência pós-GLP-1 ainda preliminar e suporte indireto de diretrizes gerais.	Não há demonstração de benefício duradouro da tecnologia isoladamente.
Metformina em mulheres com SOP Jensterle (2024)	Não há comprovação consistente de que a retirada progressiva até zero reduza ou impeça o reganho. Evidência direta insuficiente.	Não generalizar o achado nem recomendar metformina apenas para evitar reganho.

Estratégia e suporte	Evidência e caracterização descritiva	Aplicabilidade e lacunas
Retirada progressiva até suspensão Evidência direta insuficiente	Não há comprovação consistente de que o desmame impeça o reganho. Evidência direta insuficiente.	Redução para dose de manutenção não equivale à suspensão definitiva.
Acompanhamento multiprofissional contínuo NICE (2025); recomendações clínicas	Estratégia plausível para adesão, monitoramento e reavaliação. Evidência indireta para o cenário pós-GLP-1.	Individualizar metas, monitorar peso e comorbidades; faltam ensaios específicos robustos.

As expressões do quadro descrevem desenho, comparador e aplicabilidade dos achados; não representam avaliação formal de risco de viés nem classificação da certeza das evidências por GRADE. SOP = síndrome dos ovários policísticos. As recomendações não substituem decisões clínicas individualizadas.
Fonte: elaboração própria.

4 DISCUSSÃO

Os estudos convergem quanto à existência de reganho substancial após a interrupção de terapias baseadas em incretinas, sobretudo quando a perda inicial foi expressiva. A interpretação das porcentagens, no entanto, depende do denominador e do período: recuperar 60% do peso previamente perdido não significa ganhar 60% do peso corporal; tampouco um ganho de 14% após a randomização em ensaio de retirada representa a mesma medida que a recuperação proporcional da perda anterior. Distinguir mudança percentual do peso corporal, quilogramas recuperados e proporção da perda anteriormente obtida é indispensável para evitar comparações artificiais entre STEP 1, STEP 4 e SURMOUNT-4 (WILDING *et al.*, 2022; RUBINO *et al.*, 2021; ARONNE *et al.*, 2024; BUDINI *et al.*, 2026).

A literatura recente sugere que o reganho não ocorre de forma linear, embora a caracterização de sua trajetória permaneça dependente do medicamento, da magnitude da perda inicial e do período de acompanhamento. Metarregressão de Budini *et al.* (2026) descreveu padrão de recuperação mais rápida inicialmente e posterior desaceleração, enquanto West *et al.* (2026) apontaram reganho mensal relevante para diversas classes de medicamentos. Embora as duas abordagens ajudem no planejamento clínico, projeções além do seguimento efetivamente observado não devem ser comunicadas como trajetórias individuais inevitáveis. Da mesma forma, os efeitos relativos de fármacos diferentes não devem ser comparados sem considerar o peso perdido inicialmente, a duração de uso, o suporte mantido e a heterogeneidade populacional.

A associação entre reganho ponderal e retorno de fatores de risco cardiometabólico amplia a relevância da manutenção. A extensão do STEP 1 demonstrou regressão de parte das melhorias após a suspensão; no SURMOUNT-4, análises pós-hoc identificaram piora graduada de diversos indicadores

entre indivíduos com recuperação de maior proporção da perda. Metanálises reforçam essa tendência, mas seus níveis elevados de heterogeneidade recomendam prudência em estimativas únicas e em previsões de reversão metabólica completa para todos os pacientes (WILDING *et al.*, 2022; TZANG *et al.*, 2025; HORN *et al.*, 2026a).

Do ponto de vista fisiopatológico, a retirada da terapia restabelece progressivamente condições de apetite e sinalização neuroendócrina não mais moduladas pelo fármaco. Além disso, o organismo de menor peso apresenta necessidades energéticas geralmente inferiores às anteriores, podendo coexistir adaptações compensatórias. Entretanto, a literatura de mecanismos após emagrecimento por dieta não comprova automaticamente que leptina, grelina, termogênese ou sinalização dopaminérgica respondam de maneira idêntica ao fim da semaglutida, da liraglutida ou da tirzepatida. Estudos com medidas seriadas de mediadores hormonais e gasto energético após a suspensão são necessários (SUMITHRAN *et al.*, 2011; BLUNDELL *et al.*, 2017; VAN BAAK; MARIMAN, 2023).

A análise de estratégias evidencia assimetria na força das provas. A continuidade terapêutica é a intervenção com melhor evidência comparativa para reduzir a magnitude da recuperação do peso, mas não resolve integralmente questões de custo, acesso e eventos adversos. A redução para dose de manutenção representa alternativa testada em ensaio específico com tirzepatida, sem legitimar esquemas universais de redução escalonada até a suspensão. Já o exercício supervisionado se destaca por benefício potencial que persiste após o término da fase farmacológica em um contexto experimental particular. Intervenções alimentares e digitais são promissoras, mas seus resultados ainda dependem de confirmação (RUBINO *et al.*, 2021; JENSEN *et al.*, 2024; HORN *et al.*, 2026b; HOLLIS-HANSEN *et al.*, 2026). Essa comparação entre modalidades de manutenção, diferenciando testes diretos de inferências indiretas, complementa a revisão de foco neuroendócrino de Lemes *et al.* (2026).

Em termos práticos, um plano de manutenção deve começar antes da suspensão e contemplar avaliação das razões para interromper a medicação, explicitação do risco de reganho, acompanhamento antropométrico e metabólico, definição compartilhada de metas sustentáveis, rotina de exercício possível e assistência nutricional longitudinal. Recomenda-se evitar abordagens moralizantes que atribuam a recuperação ponderal unicamente à falta de disciplina, assim como prometer manutenção definitiva com qualquer intervenção isolada. Em situações de progressão do peso ou das comorbidades, deve-se reavaliar a estratégia terapêutica à luz das indicações, contraindicações e preferências individuais (RODRIGUEZ *et al.*, 2025; NICE, 2025).

Esta revisão apresenta limitações relevantes. Embora a busca tenha abrangido três bases e o processo de seleção tenha sido descrito (nove publicações na síntese principal e 12 exclusões após leitura integral), a escolha e a análise permaneceram narrativas, sem dupla seleção independente, avaliação formal do risco de viés ou metanálise própria. A rastreabilidade individual das exclusões e a reprodução integral do histórico de execução das buscas dependem dos registros mantidos pelos autores. A inclusão de estudos com agonismo duplo GIP/GLP-1 amplia a aplicabilidade clínica, mas acrescenta heterogeneidade farmacológica. Parte dos resultados pós-suspensão deriva de extensões observacionais e análises pós-hoc, e as pesquisas de intervenções digitais e alimentares ainda são pequenas. Essas limitações impedem inferências causais generalizadas e não permitem classificar o trabalho como revisão sistemática.

Como agenda de pesquisa, destacam-se ensaios randomizados que comparem interrupção abrupta, redução escalonada e manutenção em baixa dose, com estratificação por medicamento, sexo, comorbidades e magnitude da perda inicial; estudos que monitorem de modo padronizado fome, ingestão energética, massa livre de gordura, leptina, grelina e gasto energético após a retirada; e intervenções complexas que avaliem exercício supervisionado, suporte nutricional e cuidados digitais por seguimento superior a 12 meses. Desfechos relatados pelos pacientes, custos, acesso e desigualdades de cuidado também devem ser incorporados.

5 CONCLUSÃO

A evidência disponível indica que a suspensão dos agonistas do receptor GLP-1 e da tirzepatida pode associar-se a recuperação relevante do peso perdido e à atenuação de parte das melhorias cardiometabólicas. Esse fenômeno decorre de processos multifatoriais e biologicamente plausíveis, associados à retirada dos efeitos farmacológicos sobre o apetite e às adaptações próprias da perda ponderal; mecanismos específicos ainda demandam demonstração direta em estudos longitudinais.

A manutenção da farmacoterapia, quando clinicamente indicada e viável, reúne a evidência comparativa mais robusta para preservar a perda ponderal. A dose de manutenção reduzida foi avaliada com resultados favoráveis em ensaio de tirzepatida, enquanto exercício supervisionado e suporte nutricional e comportamental apresentam potencial complementar, com graus diferentes de evidência. Não há respaldo suficiente para assegurar que a retirada progressiva, isoladamente, previna o reganho. Portanto, preservar resultados exige planejamento antecipado, decisões compartilhadas e seguimento multiprofissional de longo prazo.

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. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945.

BLUNDELL, J. *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 19, n. 9, p. 1242–1251, 2017. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.12932.

BUDINI, B. *et al.* Trajectory of weight regain after cessation of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and nonlinear meta-regression. EClinicalMedicine, v. 93, art. 103796, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2026.103796.

HOLLIS-HANSEN, K. *et al.* Preventing weight regain after glucagon-like peptide-1 therapy discontinuation: a pilot randomized controlled trial. Obesity Science & Practice, v. 12, n. 5, art. e70194, 2026. DOI: https://doi.org/10.1002/osp4.70194.

HORN, D. 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, 2026a. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.6112.

HORN, D. 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, v. 407, n. 10545, p. 2305–2318, 2026b. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00656-2.

JENSEN, S. B. K. *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, art. 102475, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102475.

JENSTERLE, M.; FERJAN, S.; JANEZ, A. 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, art. 1366940, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1366940.

LEMES, N. K. N. R. M. *et al.* Mecanismos neuroendócrinos da recuperação ponderal após a suspensão de agonistas do receptor de GLP-1: uma revisão integrativa. Revista de Geopolítica, v. 17, n. 3, e1967, 2026. DOI: https://doi.org/10.56238/revgeov17n3-184.

LUNDGREN, J. R. *et al.* Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. The New England Journal of Medicine, v. 384, n. 18, p. 1719–1730, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028198.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Overweight and obesity management (NG246): planning and delivering overweight and obesity services and interventions. London: NICE, 2025. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng246/chapter/Planning-and-delivering-overweight-and-obesity-services-and-interventions. Acesso em: 23 out. 2026.

RODRIGUEZ, P. 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, art. e2457349, 2025. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.57349.

RUBINO, D. *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. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224.

SUMITHRAN, P. *et al.* Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. The New England Journal of Medicine, v. 365, n. 17, p. 1597–1604, 2011. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816.

TZANG, C.-C. *et al.* Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine, v. 90, art. 103680, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103680.

VAN BAAK, M. A.; MARIMAN, E. C. M. Obesity-induced and weight-loss-induced physiological factors affecting weight regain. Nature Reviews Endocrinology, v. 19, n. 11, p. 655–670, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41574-023-00887-4.

WEST, S. *et al.* Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. BMJ, v. 392, art. e085304, 2026. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj-2025-085304.

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. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.14725.