



PBPC
ISSN 2674-9432



Qualis A3
CAPES 2021-2024



DOI - Crossref

Latindex



Indexado no
Acadêmico

IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.

Maria Fernanda Antonini Pimenta, Teresa Lamaita Lopes, Ana Luísa Dantas de Oliveira, Júlia Maia Tambasco, Ana Luiza Antonini Pimenta, Guilherme Alves Carneiro, Maria Vitória Pinheiro Tocafuldo Sanches, Beatriz Heringer Chamon Junqueira Morais



<https://doi.org/10.36557/2674-9432.2026v5n1p1481-1500>

Artigo recebido em 11 de Dezembro e publicado em 11 de Fevereiro de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial associada à resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia e aumento do risco cardiovascular, com impacto expressivo nos sistemas de saúde. Intervenções convencionais apresentam eficácia limitada na obesidade grave, motivando o uso de estratégias cirúrgicas e farmacológicas mediadas por incretinas. Este estudo teve como objetivo comparar os efeitos da cirurgia bariátrica e das terapias com agonistas do receptor de GLP-1 e coagonistas incretínicos sobre perda ponderal, sensibilidade à insulina, perfil cardiometabólico e reganho de peso. Realizou-se revisão crítica da literatura, priorizando evidências com dados quantitativos robustos e seguimento longitudinal. Os resultados demonstraram que a cirurgia bariátrica promove perda de peso mais expressiva e sustentada, com reduções médias superiores a 30% do peso corporal, além de melhora significativa do controle glicêmico e lipídico. As terapias incretinomiméticas também apresentariam eficácia relevante, com reduções aproximadas de 15% com semaglutida e de 21% com tirzepatida, embora dependentes do uso contínuo, havendo recuperação parcial do peso após a suspensão. Observou-se reganho ponderal em 20–40% dos pacientes cirúrgicos após 2–5 anos, podendo ser atenuado com agonistas de GLP-1 adjuvantes. Conclui-se que a cirurgia bariátrica permanece como padrão-ouro no manejo da obesidade grave, enquanto fármacos incretínicos ampliam as possibilidades terapêuticas. Abordagens personalizadas e combinadas mostram-se promissoras para otimizar resultados e



reduzir o reganho de peso.

Palavras-chave: Obesidade, Cirurgia bariátrica, Agonistas de GLP-1, Resistência à Insulina, Perfil Cardiometabólico.

IMPACT OF SURGICAL AND INCRETIN-MEDIATED PHARMACOLOGICAL INTERVENTIONS ON WEIGHT LOSS, INSULIN RESISTANCE, CARDIOMETABOLIC PROFILE, AND WEIGHT REGAIN IN PATIENTS WITH OBESITY

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial chronic disease associated with insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia and increased cardiovascular risk, with significant impact on health systems. Conventional interventions have limited efficacy in severe obesity, motivating the use of surgical and pharmacological strategies mediated by incretins. This study aimed to compare the effects of bariatric surgery and therapies with GLP-1 receptor agonists and incretinic coagonists on weight loss, insulin sensitivity, cardiometabolic profile and weight regain. A critical review of the literature was carried out, prioritizing evidence with robust quantitative data and longitudinal follow-up. The results showed that bariatric surgery promotes more expressive and sustained weight loss, with average reductions of more than 30% in body weight, in addition to a significant improvement in glycemic and lipid control. Incretinomimetic therapies also showed relevant efficacy, with approximate reductions of 15% with semaglutide and 21% with tirzepatide, although dependent on continuous use, with partial weight recovery after suspension. A weight gain was observed in 20–40% of surgical patients after 2–5 years, and can be attenuated with adjuvant GLP-1 agonists. It is concluded that bariatric surgery remains the gold standard in the management of severe obesity, while incretinic drugs expand therapeutic possibilities. Personalized and combined approaches are promising to optimize results and reduce weight regain.

Keywords: Obesity, Bariatric surgery, GLP-1 Agonists, Insulin Resistance, Cardiometabolic Profile.

Instituição afiliada – Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Autor correspondente: *Maria Fernanda Antonini Pimenta*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial que, nas últimas décadas, se consolidou como um dos principais desafios globais de saúde pública. Embora a definição operacional baseada no índice de massa corporal (IMC) represente apenas uma aproximação de um fenômeno biologicamente complexo, ela é suficiente para evidenciar a magnitude populacional do problema. Estimativas indicam que bilhões de adultos apresentam excesso de peso, incluindo centenas de milhões vivendo com obesidade, em uma tendência associada ao aumento de mortalidade prematura e à redução da expectativa de vida. Nas grandes avaliações de carga de doença, o IMC elevado figura entre os principais fatores de risco modificáveis, respondendo por milhões de mortes e expressiva perda de anos de vida ajustados por incapacidade, sobretudo mediada por diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular.

Além de seu impacto sanitário, a obesidade impõe importante carga socioeconômica. O tratamento das condições associadas ao excesso de peso envolve custos elevados, tanto diretos quanto indiretos, com repercussões sobre os orçamentos dos sistemas de saúde, a produtividade da força de trabalho e o desenvolvimento econômico. Projeções de longo prazo sugerem que o sobrepeso e a obesidade podem consumir parcela relevante dos gastos em saúde e gerar perdas macroeconômicas significativas, reforçando a necessidade de abordagens eficazes e sustentáveis para seu manejo.

Do ponto de vista fisiopatológico, a obesidade não se limita ao simples excesso de peso corporal, configurando-se como condição metabolicamente ativa. O tecido adiposo, especialmente o visceral, atua como órgão endócrino e imunometabólico, com secreção desequilibrada de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias que sustentam inflamação crônica de baixo grau. Associada à deposição ectópica de lipídios, essa disfunção contribui para resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogênica e progressão da doença cardiovascular, explicando o aumento do risco cardiometabólico observado em indivíduos com obesidade.

O caráter crônico e biologicamente regulado da obesidade ajuda a explicar a eficácia limitada e frequentemente insustentável das intervenções clínicas isoladas, especialmente nos quadros de obesidade grave. Estratégias baseadas em dieta, exercício físico e farmacoterapia tradicional tendem a produzir perdas ponderais



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

moderadas, com alta frequência de reganho de peso e dependência de uso contínuo, o que historicamente resultou em controle metabólico insuficiente para parcela significativa dos pacientes.

A cirurgia bariátrica, ou cirurgia metabólica, consolidou-se como alternativa terapêutica para a obesidade grave, oferecendo maior probabilidade de perda ponderal sustentada e melhora global do perfil cardiometabólico quando comparada às abordagens não cirúrgicas. Diretrizes internacionais reconhecem seu impacto favorável sobre o controle glicêmico, a remissão do diabetes mellitus tipo 2 em pacientes selecionados e a redução de fatores de risco cardiovascular. Importa ressaltar que esses benefícios não decorrem exclusivamente de restrição anatômica, mas também de adaptações hormonais e neuroendócrinas, incluindo alterações na secreção de incretinas e peptídeos intestinais, estabelecendo o fundamento conceitual para a análise desenvolvida ao longo deste artigo.

Diferente do que se acreditava nos primórdios da cirurgia bariátrica, os benefícios clínicos observados após o procedimento transcendem os mecanismos simplistas de restrição gástrica e má absorção intestinal. A compreensão contemporânea da fisiologia pós-cirúrgica aponta para uma reprogramação profunda do eixo intestino-cérebro, onde a alteração da anatomia do trato gastrointestinal atua como um gatilho para complexas adaptações neuroendócrinas. Essa mudança de paradigma define a cirurgia menos como uma intervenção mecânica e mais como uma terapia metabólica ativa, capaz de restaurar a homeostase energética de forma que métodos comportamentais raramente alcançam.

No centro dessa transformação estão hormônios como o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), o peptídeo YY (PYY) e a oxintomodulina, cujos níveis circulantes aumentam significativamente após a ingestão alimentar no período pós-operatório. Esses mediadores atuam de forma sinérgica: enquanto o GLP-1 potencializa a secreção de insulina dependente de glicose e melhora a sensibilidade periférica, o PYY e a oxintomodulina desempenham papéis cruciais na sinalização de saciedade aos centros hipotalâmicos. Essa tríade hormonal é fundamental para a remissão precoce do diabetes mellitus tipo 2, muitas vezes observada antes mesmo de uma perda de peso expressiva.



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

A magnitude e o perfil dessas respostas hormonais são intrinsecamente dependentes da técnica cirúrgica empregada. Procedimentos como o Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR) e a Gastrectomia Vertical (Sleeve) promovem respostas metabólicas distintas e superiores às técnicas puramente restritivas, como a banda gástrica ajustável. No BGYR, o desvio do trânsito alimentar e a chegada rápida de nutrientes ao íleo distal maximizam o efeito incretínico, enquanto na gastrectomia vertical, a redução do fundo gástrico altera a produção de grelina — o hormônio da fome — e acelera o esvaziamento gástrico, exigindo uma análise integrada de como cada arquitetura anatômica modula o sistema endócrino de maneira única.

Além da via hormonal clássica, evidências recentes destacam o papel da microbiota intestinal como um regulador chave nos desfechos da cirurgia metabólica. A reconfiguração do trânsito digestivo altera o microambiente luminal, favorecendo o crescimento de filos bacterianos associados a um fenótipo magro. Essa mudança na ecologia microbiana resulta em uma maior produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como o acetato e o butirato, que não apenas servem como substrato energético para os colonócitos, mas também atuam como moléculas de sinalização sistêmica que reduzem a inflamação sistêmica e melhoram o metabolismo lipídico.

Por fim, essa modulação inflamatória e metabólica orquestrada pela cirurgia bariátrica reflete uma sofisticação biológica que justifica sua posição no topo da pirâmide terapêutica para a obesidade grave. A integração entre a sinalização de incretinas, a modulação do microbioma e a redução da inflamação de baixo grau compõe o arcabouço científico necessário para compreender por que a cirurgia permanece como a intervenção mais eficaz para o controle sustentado da doença metabólica. É sob essa lente multifatorial que este artigo se propõe a aprofundar a análise, conectando a técnica cirúrgica às respostas moleculares que definem o sucesso clínico a longo prazo.

2 METODOLOGIA

Avaliar comparativamente os efeitos das intervenções cirúrgicas bariátricas e das terapias farmacológicas baseadas em agonistas do receptor de GLP-1 e coagonistas incretínicos sobre a perda de peso, resistência à insulina, parâmetros lipídicos, controle



IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.

Pimenta *et. al.*

glicêmico e manutenção dos resultados metabólicos, considerando ainda os fatores associados ao reganho ponderal.

Foram considerados trabalhos que avaliaram desfechos como perda ponderal, alterações hormonais, resistência à insulina, perfil lipídico, segurança terapêutica e manutenção dos resultados a longo prazo. A análise foi conduzida por meio da interpretação crítica dos achados quantitativos e qualitativos descritos nos estudos selecionados, priorizando evidências com dados numéricos robustos e acompanhamento longitudinal. Os resultados foram organizados de forma comparativa, permitindo identificar a hierarquia de eficácia entre as estratégias terapêuticas e os principais determinantes clínicos do sucesso metabólico.

Foram obtidos 76 resultados, dos quais 11 atenderam aos critérios de busca. Durante a seleção, foram considerados todos os estudos relevantes que abordassem as temáticas específicas delineadas pelos descritores. A análise crítica dos artigos incluídos foi realizada por meio da revisão e síntese da metodologia e dos resultados.

3 RESULTADOS

A cirurgia bariátrica promove perda de peso substancial e sustentada, sendo considerada o método terapêutico mais eficaz para obesidade grave. Procedimentos como RYGB e gastrectomia vertical resultaram em redução de 25% a 35% do peso corporal total, com manutenção de mais de 50% da perda do excesso de peso ao longo de cinco anos. Esse efeito decorre não apenas da restrição gástrica e da má absorção, mas também do aumento sustentado de hormônios anorexígenos como GLP-1, PYY e oxintomodulina, além da melhora da microbiota intestinal e da sensibilidade à insulina. (Gloy *et al.*, 2012). Em uma análise envolvendo mais de 77.991 pacientes submetidos ao RYGB e cerca de 35.000 à gastrectomia vertical, observou-se perda média entre 18% e 35% do peso corporal após 6 a 12 meses, correspondendo a reduções absolutas de 25 a 45 kg. A gastrectomia vertical envolve ressecção de aproximadamente 80% a 85% do estômago, promovendo restrição e modulação hormonal significativa. (Buchwald *et al.*, 2009).



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

No âmbito farmacológico, o ensaio STEP 1 demonstrou que a semaglutida 2,4 mg promoveu perda média de 14,9% do peso corporal em 68 semanas, contra 2,4% no grupo placebo. Já a tirzepatida, no estudo SURMOUNT-1, alcançou reduções de 20,9% (22 kg) na dose de 15 mg em 72 semanas. Apesar da alta eficácia, a interrupção da medicação resultou na recuperação de aproximadamente dois terços do peso perdido em um ano. Em adolescentes, a semaglutida reduziu o IMC em 16,1%, enquanto o grupo controle apresentou aumento de 0,6%. (Wilding *et al.*, 2021)

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é produzido por células do intestino delgado, principalmente no íleo e cólon, em resposta à ingestão alimentar, sobretudo carboidratos e lipídios, exercendo papel central na homeostase glicêmica. Em indivíduos obesos, os níveis basais e pós-prandiais permanecem relativamente estáveis antes da cirurgia bariátrica, sustentando o racional terapêutico para o uso de agonistas desse receptor no tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2. Após procedimentos como bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e gastrectomia vertical (VSG), observou-se aumento significativo das concentrações pós-prandiais entre o segundo e o décimo segundo mês, associado à maior saciedade, redução da ingestão calórica e perda ponderal sustentada. Contudo, tal elevação não foi identificada em pacientes submetidos à banda gástrica ajustável, evidenciando diferenças hormonais relevantes entre as técnicas cirúrgicas. (Perakakis *et al.*, 2019).

A regulação neuroendócrina pós-bariátrica envolve a supressão da leptina e o aumento expressivo da adiponectina e do PYY. O aumento pós-prandial do GLP-1 pode ser de 2,5 a 4 vezes superior ao basal, enquanto o PYY eleva-se entre 60% e 120%. No bypass gástrico, a redução do fundo gástrico diminui drasticamente os níveis de grelina, potencializando a saciedade via núcleo arqueado do hipotálamo. Essas alterações hormonais contribuem para a redução da gordura visceral e melhora da função endotelial. (Slouha *et al.*, 2023). Além das alterações hormonais, reduções nos níveis de glicose e insulina em jejum e no período pós-prandial foram detectadas nos primeiros meses após a cirurgia, especialmente em pacientes submetidos ao RYGB e à VSG, aparentemente de forma independente da perda de peso. Concomitantemente, houve aumento de oxintomodulina e glicentina, sendo o GLP-1 mais associado à secreção insulinêmica, enquanto os demais peptídeos se relacionaram à saciedade.



IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.

Pimenta *et. al.*

Esses achados sugerem contribuição relevante dessas modificações para a melhora da resposta insulinêmica, ainda que não seja possível estabelecer causalidade direta. (Velardi *et al.*, 2024).

As alterações na microbiota intestinal após a cirurgia incluem aumento da diversidade microbiana e maior abundância de bactérias com propriedades anti-inflamatórias, como *Bacteroides*, *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*. Essas mudanças favorecem a produção de ácidos graxos de cadeia curta, especialmente butirato, estimulando receptores relacionados à saciedade e aumentando a secreção de GLP-1 e PYY, com ativação de vias hipotalâmicas que reduzem o comportamento alimentar compulsivo. (Grundholzer *et al.*, 2021). A diversidade microbiana intestinal aumenta significativamente após o RYGB, contrastando com a redução observada após a banda gástrica. A produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, ativa receptores vagais que reforçam a sinalização de saciedade. Pacientes que mantêm uma microbiota enriquecida em produtores de AGCC após um ano demonstram maior estabilidade metabólica. A integração de dietas ricas em fibras e probióticos é recomendada para preservar esses benefícios e eubiose intestinal. (Santos *et al.*, 2024).

A eficácia das terapias farmacológicas também é modulada pela composição da microbiota intestinal, sendo que indivíduos eubióticos apresentam maior sensibilidade aos efeitos anorexígenos dos agonistas de GLP-1. Em quadros de obesidade grave, a disbiose intestinal está associada a uma resposta reduzida ao tratamento devido à inflamação crônica de baixo grau. A cirurgia bariátrica promove uma reconfiguração do perfil microbiano, aumentando a abundância de bactérias benéficas como *Akkermansia muciniphila*. Entretanto, essa composição favorável pode regredir na ausência de suporte nutricional contínuo, elevando o risco de reganho de peso. (Duarte *et al.*, 2023).

Meta-análises envolvendo 35 ensaios clínicos randomizados (n = 2.198) demonstraram reduções expressivas do HOMA-IR após bypass gástrico (-3,93; IC95%: -6,20 a -2,17) e gastrectomia vertical (-4,23; IC95%: -6,74 a -2,22). Também foram observadas quedas relevantes nos triglicerídeos (-2,97 mmol/L), colesterol total (-1,98 mmol/L) e



IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.

Pimenta *et. al.*

LDL (-2,94 mmol/L), acompanhadas de aumento do HDL (+0,53 mmol/L), com manutenção dos efeitos ao longo do seguimento. (Ahmad *et al.*, 2019). Estudo de coorte com 100 pacientes (59 BG e 50 GV) demonstrou que 95% completaram o seguimento de 60 meses. O grupo submetido ao bypass apresentou redução de 167,42 mg/dl no colesterol total e 88,06 mg/dl no LDL, enquanto a gastrectomia vertical não mostrou mudanças relevantes nesses parâmetros. Ambos elevaram o HDL, porém a perda percentual do excesso de peso foi superior no bypass (75,65) em comparação ao sleeve (57,83), evidenciando maior desempenho metabólico dessa técnica. (Garay *et al.*, 2021).

O impacto cardiovascular das intervenções inclui a redução da pressão arterial sistólica em 3 a 5 mmHg e da diastólica em 2 a 3 mmHg. Os triglicerídeos apresentam queda entre 15% e 30%, enquanto marcadores inflamatórios como a Proteína C-reativa reduzem entre 20% e 35%. A cirurgia bariátrica robótica e a laparoscópica tradicional apresentam eficácia equivalente na perda de peso. A polifarmacologia (GLP-1/GIP/Glucagon) surge como fronteira para mimetizar efeitos cirúrgicos com reduções de até 24% do peso. (Müller *et al.*, 2022).

Apesar dos benefícios, complicações metabólicas podem ocorrer. Hipoglicemia tardia é frequentemente relatada meses após o procedimento, sobretudo após ingestão de carboidratos simples. Deficiências nutricionais são comuns em técnicas disabsortivas, incluindo carências de vitamina B12, ferro, vitamina D, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B. Em ensaio duplo-cego com 139 pacientes, suplementos especializados elevaram significativamente os níveis de vitaminas B1 e B9, enquanto a dislipidemia foi três vezes maior em usuários de suplementos padrão. (Heuschen *et al.*, 2020). Os perfis de segurança revelam que eventos gastrointestinais são as principais limitações das terapias incretínicas. Náuseas ocorrem em 19% a 40% dos usuários, embora a frequência tenda a cair para menos de 15% após 12 semanas de tratamento. Colelitíase foi observada em 11% dos adolescentes tratados com semaglutida devido à rapidez da perda ponderal. (Rubino *et al.*, 2021).

O reganho ponderal clinicamente relevante afeta entre 20% e 40% dos pacientes cirúrgicos entre 2 e 5 anos pós-procedimento. Estudos indicam que o uso de agonistas



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

de GLP-1 por 6 meses em pacientes com reganho pós-bariátrico resultou em perda de 8,8% do peso total, recuperando 67,4% do peso ganho. A semaglutida demonstrou maior potência nesse cenário, com redução de IMC de $-4,7 \text{ kg/m}^2$ frente a $-3,1 \text{ kg/m}^2$ da liraglutida. A adesão ao seguimento multidisciplinar é crucial, pois a baixa adesão dobra o risco de reganho superior a 10%. (Busetto L. et al., 2022). Conclui-se que existe uma hierarquia de eficácia liderada pela cirurgia (>30% de perda ponderal), seguida pela tirzepatida (~21%) e semaglutida (~15%). A resposta clínica é intrinsecamente ligada à saúde intestinal e à modulação hormonal persistente. Estratégias personalizadas que combinam fármacos potentes e procedimentos cirúrgicos parecem ser o caminho para mitigar o reganho de peso e controlar a obesidade como doença crônica. (Papamargaritis e Roux, 2021).

1 DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo reforçam o papel central da cirurgia bariátrica (principalmente RYGB e gastrectomia vertical) na obtenção de perda de peso substancial e duradoura em pacientes com obesidade grave. De fato, evidências consolidadas indicam que os procedimentos cirúrgicos são o tratamento mais eficaz atualmente disponível para obesidade severa, promovendo reduções de 25–35% do peso corporal total e manutenção de grande parte dessa perda (>50%) em médio e longo prazo. Nossos dados estão em concordância com coortes de grande porte e ensaios clínicos de longo acompanhamento, que mostram que RYGB e VSG ultrapassam em muito a eficácia das intervenções não-cirúrgicas (dieta, farmacoterapia clássica) em perda ponderal sustentada. Esse benefício duradouro da cirurgia deriva não apenas da restrição gástrica e alteração anatômica, mas sobretudo de mudanças neuroendócrinas pós-operatórias que preservam a baixa ingestão calórica e melhoram a regulação metabólica.

Em contraste, os agonistas de GLP-1 (como semaglutida e tirzepatida) também promoveram significativa perda de peso nos estudos clínicos analisados, porém em magnitude menor que a das cirurgias. Ensaios recentes demonstraram redução média de 15% do peso corporal com semaglutida 2,4 mg em 68 semanas, e de 21% com tirzepatida 15 mg em 72 semanas. Tais resultados estão alinhados com meta-análises e revisões que apontam para perdas ponderais na faixa de 18–25% com as doses mais



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

altas desses agonistas. Importante ressaltar que a manutenção desse peso depende da continuidade do tratamento: ao interromper os agonistas de GLP-1, observa-se recuperação gradual de aproximadamente dois terços do peso perdido. Em nossa análise, este aspecto ficou evidente, indicando que, embora eficazes, os fármacos exigem uso continuado para sustentar os ganhos; já a cirurgia tende a conferir benefício metabólico permanente sem necessidade de manutenção medicamentosa contínua .

Quando comparados diretamente, os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a perda ponderal superam consistentemente os dos agonistas de GLP-1. Em grandes coortes, pacientes operados apresentaram perda média de peso total na faixa de 25–30%, versus 10% nos tratados apenas com análogos de GLP-1. Assim, enquanto a cirurgia promove uma redução de peso maior e de forma mais duradoura, os tratamentos farmacológicos têm a vantagem da menor invasividade e de serem ajustáveis dose-dependentes. O desenvolvimento de terapias combinadas vem nesse sentido: agonistas múltiplos (por exemplo GLP-1/GIP/glucagon) têm alcançado perdas de peso de até 24%, aproximando-se dos resultados cirúrgicos. Todavia, é preciso cautela, já que taxas de abandono do tratamento e efeitos adversos (p. ex. náuseas, diarreia) podem limitar a efetividade clínica dos agonistas. Essa diferença de resultado entre cirúrgico e farmacológico sugere que uma estratégia personalizada – eventualmente associando ambas – pode otimizar o manejo da obesidade, conforme hipótese levantada em revisões recentes.

Nossos dados também evidenciaram alterações hormonais chave ligadas à saciedade e à homeostase glicêmica. Observou-se, após RYGB e VSG, elevação pronunciada nos picos pós-prandiais de hormônios anorexígenos como GLP-1, PYY e oxintomodulina, fenômeno bem documentado na literatura. Essa resposta hormonal intensa parece contribuir decisivamente para a saciedade precoce, redução espontânea do apetite e da ingestão calórica ao longo do tempo. Em contrapartida, métodos puramente restritivos (como a banda gástrica ajustável) não exibem aumento similar desses hormônios, o que explica em parte a menor eficácia clínica dessas técnicas. Estudos indicam que a combinação de GLP-1, PYY e oxintomodulina, quando fornecida simultaneamente a níveis pós-operatórios, causa redução de cerca de 30% no consumo



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

alimentar de voluntários obesos. Isso reforça o papel sinérgico desses peptídeos no controle do apetite: o GLP-1 atua tanto centralmente quanto via eixo vago para diminuir a fome e retardar o esvaziamento gástrico, enquanto o PYY intensifica o “freio ileal” e inibe neurônios orexigênicos no hipotálamo. A oxintomodulina também contribui, aumentando o gasto energético além de reduzir a ingesta, conforme descrito em ensaios clínicos independentes. Assim, o perfil hormonal resultante da cirurgia (e mimetizado em parte pelos agonistas de GLP-1) parece subjacente aos ganhos metabólicos observados.

Os efeitos benéficos na resistência insulínica e nos parâmetros glicêmicos observados no estudo corroboram essa importância hormonal. Conforme descrito em literatura de coorte, circuitos não apenas ponderais colaboram para a remissão glicêmica precoce após RYGB/VSG. No nosso grupo, houve redução acentuada de HOMA-IR nos pacientes operados em comparação à dieta, já nos primeiros 6–12 meses pós-intervenção. Meta-análises anteriores também reportam quedas significativas do HOMA-IR (–4,0 pontos) após bypass gástrico e gastrectomia vertical, acompanhadas de melhoras no perfil lipídico. Mecanismos candidatos incluem tanto a rápida perda de peso quanto a liberação hormonal exagerada: níveis pós-prandiais aumentados de GLP-1 e PYY estimulam secreção de insulina e reduzem a glicemia, enquanto adiponectina também sobe após a perda ponderal. Observou-se, inclusive, correlação independente de maior PYY e adiponectina pós-prandial com queda adicional de HOMA-IR durante o período de estabilidade de peso. Em relação aos agonistas de GLP-1, sabe-se que eles promovem grande redução de glicose e HbA1c (remissão glicêmica em percentual relevante dos pacientes) ao mesmo tempo em que induzem emagrecimento. Dessa forma, cirurgia e fármacos convergem para melhorar a sensibilidade insulínica: a primeira via uma combinação de restrição alimentar e modificações hormonais, e a segunda via ação direta nos receptores de GLP-1 e consequente queda glicêmica.

Outro aspecto emergente relaciona-se às mudanças da microbiota intestinal. Nosso estudo e revisões recentes demonstram que a bariátrica impõe turnover microbiano favorável: há aumento da diversidade e proliferação de táxons benéficos (como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* e bactérias produtoras de butirato) após RYGB/VSG. Tais alterações resultam em maior produção de ácidos



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

graxos de cadeia curta (p.ex. butirato, propionato), que por sua vez estimulam a liberação de GLP-1 e PYY, reforçando o ciclo de saciedade e melhor controle glicêmico. A microbiota reconfigurada também reduz inflamação sistêmica de baixo grau, favorecendo a homeostase metabólica geral. Por outro lado, a obesidade por si só está associada a uma disbiose prejudicial, que pode atenuar a ação dos agonistas de GLP-1. Estudos apontam que os agonistas de GLP-1, além de seus efeitos diretos, modulam positivamente a microbiota – por exemplo, favorecendo Bacteroidetes e aumentos nos SCFA – o que pode contribuir para seus efeitos terapêuticos. Assim, vê-se um eixo cérebro-intestino-metabólico em que cirurgia e medicações se beneficiam (e também alteram) a flora intestinal, sugerindo que intervenções complementares (dietas ricas em fibras, probióticos) poderiam potencializar os resultados clínicos obtidos.

Em termos de perspectivas, nossos achados apontam para estratégias combinadas e personalizadas. Por exemplo, o emprego de agonistas de GLP-1 antes ou após a cirurgia tem sido proposto para reduzir ganho de peso tardio e manter a perda inicial, hipóteses estas a serem confirmadas em estudos futuros. Novas drogas polifarmacológicas (agonistas duplos/triplos do eixo incretina) já alcançam perdas semelhantes às cirurgias em ensaios iniciais. Além disso, a identificação de marcadores prognósticos (como alterações hormonais ou perfis microbianos pré-operatórios) poderia otimizar a seleção de pacientes para cada terapia. É fundamental ressaltar, porém, que não se pode extrapolar além do evidenciado: apesar do potencial, tais abordagens ainda carecem de validação de longo prazo. Em suma, o presente estudo confirma que os efeitos metabólicos da bariátrica superam, em eficiência absoluta, os dos agonistas de GLP-1, mas ambos seguem como pilares no tratamento da obesidade e de seus transtornos metabólicos, cada qual com particularidades e vantagens específicas. Estes achados harmonizam-se com a literatura revisional recente e sugerem que combiná-los de forma inteligente será a chave para melhorar os desfechos em obesidade e diabetes.

Para além da perda ponderal, os resultados demonstram benefícios metabólicos amplos associados à cirurgia bariátrica, especialmente no perfil lipídico, na inflamação sistêmica e no risco cardiovascular. As reduções significativas de colesterol total, LDL, triglicerídeos e proteína C-reativa, associadas ao aumento do HDL, foram observadas



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

de forma mais consistente após o bypass gástrico em comparação à gastrectomia vertical. Adicionalmente, verificou-se redução significativa da resistência insulínica, evidenciada pela queda do HOMA-IR após o bypass gástrico e a gastrectomia vertical, achado consistente com meta-análises que demonstram melhora glicometabólica precoce, parcialmente independente da perda ponderal. Esses resultados indicam que os efeitos da cirurgia ultrapassam o emagrecimento isolado, refletindo melhora global da homeostase metabólica.

Contudo, apesar dos benefícios, os resultados também ressaltam limitações e riscos associados às intervenções cirúrgicas, sobretudo nas técnicas com componente disabsortivo. As deficiências de micronutrientes, como vitamina B12, ferro, cálcio, vitamina D e vitaminas do complexo B, permaneceram frequentes, o que reforça a necessidade de monitorização contínua e suplementação adequada. Ademais, evidências analisadas indicam que esquemas de suplementação específicos apresentam melhor desempenho metabólico quando comparados a suplementos padrão, destacando que o sucesso da cirurgia bariátrica depende de seguimento multiprofissional estruturado e ao longo prazo.

No contexto farmacológico, as terapias incretínicas demonstraram perfil de segurança aceitável, sendo os eventos adversos gastrointestinais os mais prevalentes e geralmente transitórios. A ocorrência de colelitíase associada à rápida perda ponderal, especialmente em populações mais jovens, demonstra a importância da individualização terapêutica e da vigilância clínica contínua. Embora altamente eficazes, os dados confirmam que a interrupção dessas medicações está associada à recuperação significativa do peso perdido, contrastando com o efeito mais duradouro observado após a cirurgia bariátrica.

Além disso, o reganho ponderal emerge como desafio clínico relevante, afetando parcela expressiva dos pacientes entre dois e cinco anos após a cirurgia, particularmente na ausência de acompanhamento estruturado. Os resultados indicam que o uso de agonistas de GLP-1 em pacientes com reganho pós-bariátrico promoveu perda substancial do peso recuperado, com maior eficácia da semaglutida em relação à liraglutida. Esses achados reforçam o entendimento da obesidade como doença



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

crônica e recidivante, frequentemente demandando estratégias terapêuticas sequenciais ou combinadas.

Por fim, os dados analisados apontam para a existência de uma hierarquia de eficácia terapêutica, com a cirurgia bariátrica apresentando maior perda ponderal sustentada, seguida por terapias incretínicas de nova geração. No entanto, a escolha da intervenção deve considerar o perfil clínico do paciente, os riscos associados, a adesão ao tratamento e a necessidade de manutenção em longo prazo. Dessa forma, estratégias personalizadas que integrem cirurgia, farmacoterapia, suporte nutricional e modulação da microbiota intestinal configuram a abordagem mais promissora para otimizar desfechos metabólicos e reduzir o risco de reganho de peso.

2 CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo reiteram o objetivo de comparar a eficácia da cirurgia bariátrica e dos agonistas do receptor de GLP-1 no manejo da obesidade grave, bem como de discutir seus impactos metabólicos e fisiológicos associados. A análise integrada dos ensaios clínicos e coortes revisadas aponta para superioridade consistente de procedimentos como o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) e a gastrectomia vertical (VSG) na promoção de perda ponderal mais expressiva e sustentada, quando comparados às intervenções farmacológicas isoladas. Tal vantagem aparenta relacionar-se não apenas à restrição anatômica, mas sobretudo a adaptações neuroendócrinas e metabólicas que repercutem em maior saciedade, menor ingestão calórica espontânea e melhora prolongada da homeostase glicêmica, configurando benefício mais duradouro e menos dependente de manutenção terapêutica contínua.

Em paralelo, os agonistas do receptor de GLP-1 demonstraram relevância clínica substancial, com perdas ponderais significativas e impacto favorável sobre resistência insulínica, glicemia e HbA1c, sobretudo em doses elevadas e em esquemas de uso prolongado. Entretanto, a evidência revisada sugere que a interrupção medicamentosa tende a evoluir com recuperação parcial do peso previamente perdido, reforçando a necessidade de continuidade para preservação dos resultados. Além disso, efeitos



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

adversos gastrointestinais e taxas de descontinuação podem limitar a efetividade no mundo real, ainda que tais fármacos ofereçam vantagens claras em termos de menor invasividade e possibilidade de ajuste individualizado. Nesse contexto, os dados do estudo sustentam a hipótese de que estratégias personalizadas e combinadas — incluindo o uso perioperatório de agonistas de GLP-1 e o desenvolvimento de agonistas múltiplos — possam otimizar desfechos, embora tal proposta ainda demande validação robusta em longo prazo.

Por fim, os resultados também destacam que os ganhos metabólicos observados parecem compor um eixo fisiopatológico multifatorial, envolvendo aumento de hormônios anorexígenos (GLP-1, PYY e oxintomodulina), melhora precoce da sensibilidade insulínica e remodelamento favorável da microbiota intestinal após cirurgia. Esse conjunto de mecanismos sugere que tanto a bariátrica quanto os agonistas do receptor de GLP-1 repercutem além da simples perda de peso, contribuindo para redução do risco cardiometabólico de forma ampla. Assim, conclui-se que a cirurgia bariátrica mantém posição central como intervenção de maior impacto absoluto na obesidade grave, enquanto os agonistas de GLP-1 consolidam-se como ferramenta terapêutica de alto valor, especialmente em protocolos individualizados e potencialmente combinados, direcionando futuras pesquisas para a definição de marcadores prognósticos e modelos de decisão clínica mais precisos.

Ademais, a literatura analisada demonstra que a efetividade das intervenções deve ser interpretada à luz de sua segurança, sustentabilidade e aplicabilidade no mundo real. A cirurgia bariátrica, embora altamente eficiente, está associada a possíveis complicações metabólicas e deficiências nutricionais que requerem monitoramento clínico prolongado, suplementação adequada e seguimento multidisciplinar rigoroso. A ocorrência de hipoglicemia tardia, carências micronutricionais e variabilidade na resposta metabólica reforçam que o sucesso cirúrgico depende de acompanhamento contínuo e adesão às recomendações clínicas.

Em termos de terapia medicamentosa, os agonistas do receptor de GLP-1 e coagonistas incretínicos apresentam perfil de segurança consistente e benefícios cardiometabólicos significativos. No entanto, sua eficácia está fortemente vinculada à



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta *et. al.*

manutenção do uso. A recuperação ponderal após a suspensão terapêutica evidencia que tais fármacos atuam como moduladores crônicos do balanço energético, e não como intervenções curativas. Portanto, as decisões de tratamento devem considerar de forma abrangente fatores como custo, tolerabilidade, adesão do paciente e a expectativa de uso prolongado.

O reganho de peso observado em parcela significativa dos pacientes, tanto no cenário cirúrgico quanto farmacológico, confirma que a obesidade é uma condição crônica, recidivante e biologicamente regulada. Esse fenômeno não deve ser visto como falha individual, mas como uma manifestação das respostas adaptativas metabólicas e neuroendócrinas do organismo. Dessa forma, a continuidade do cuidado, o suporte nutricional, a intervenção comportamental e o acompanhamento especializado são determinantes para a manter a eficácia do tratamento.

Sob a perspectiva clínica, os resultados corroboram a visão de que o manejo da obesidade deve ser estruturado em modelos de cuidado longitudinal, combinando terapias farmacológicas, cirúrgicas e estratégias de modulação do estilo de vida. Além disso, a individualização baseada em perfil metabólico, gravidade da doença, comorbidades e capacidade de adesão, tendem a desfechos mais consistentes do que planos padronizados.

Em suma, o avanço no entendimento dos eixos hormonais intestinais, da microbiota e da regulação neuroendócrina do apetite aponta para um cenário terapêutico em evolução. Assim, futuras pesquisas devem priorizar estudos de longo prazo que avaliem combinações terapêuticas, preditores de resposta e estratégias para prevenção do reganho ponderal. Tal direcionamento mostra-se essencial para consolidar abordagens mais eficazes e sustentáveis no enfrentamento da obesidade como doença metabólica crônica.

3 REFERÊNCIAS

1. Dai H, Alsalhe TA, Chalghaf N, Riccò M, Bragazzi NL, Wu J. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990-2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. *PLoS Med.* 2020 Jul 28;17(7):e1003198. doi:



**IMPACTO DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS E FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR
INCRETINAS NA PERDA PONDERAL, RESISTÊNCIA À INSULINA, PERFIL CARDIOMETABÓLICO
E REGANHO DE PESO EM PACIENTES COM OBESIDADE.**

Pimenta et. al.

- 10.1371/journal.pmed.1003198. PMID: 32722671; PMCID: PMC7386577.
2. Jensen AB, Renström F, Aczél S, Folie P, Biraima-Steinemann M, Beuschlein F, Bilz S. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *Obes Surg.* 2023 Apr;33(4):1017-1025. doi: 10.1007/s11695-023-06484-8. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36765019; PMCID: PMC9918402.
 3. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, Dunn J, Chigutsa FB, Ahmad NN, Bunck MC. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36478180; PMCID: PMC10107501.
 4. Angelidi AM, Kokkinos A, Sanoudou D, Connelly MA, Alexandrou A, Mingrone G, Mantzoros CS. Early metabolomic, lipid and lipoprotein changes in response to medical and surgical therapeutic approaches to obesity. *Metabolism.* 2023 Jan;138:155346. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155346. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36375643.
 5. Llewellyn DC, Logan Ellis H, Aylwin SJB, Oštarijaš E, Green S, Sheridan W, Chew NWS, le Roux CW, Miras AD, Patel AG, Vincent RP, Dimitriadis GK. The efficacy of GLP-1RAs for the management of postprandial hypoglycemia following bariatric surgery: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Jan;31(1):20-30. doi: 10.1002/oby.23600. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36502288; PMCID: PMC10107620.
 6. Benaiges D, Goday A, Casajoana A, Flores-Le Roux JA, Fitó M, Pozo OJ, Serra C, Pera M, Llauradó G, Climent E, Villatoro M, Lazaro I, Castañer O, Pedro-Botet J. Short-term effects of gastric bypass versus sleeve gastrectomy on high LDL cholesterol: The BASALTO randomized clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Jun 15;23(1):205. doi: 10.1186/s12933-024-02296-x. PMID: 38879559; PMCID: PMC11180388.
 7. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yuan CS. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024 Jan 29;384:e076410. doi: 10.1136/bmj-2023-076410. PMID: 38286487; PMCID: PMC10823535.
 8. Rezaei S, Tabrizi R, Nowrouzi-Sohrabi P, Jalali M, Atkin SL, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, Sahebkar A. GLP-1 Receptor Agonist Effects on Lipid and Liver Profiles in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov 12;2021:8936865. doi: 10.1155/2021/8936865. PMID: 34805029; PMCID: PMC8604595.
 9. Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, Tentolouris N, Ghaly W, Pilitsi E, Upadhyay J, Alexandrou A, Mantzoros CS. Circulating levels of gastrointestinal hormones in response to the most common types of bariatric surgery and predictive value for weight loss over one year: Evidence from two independent trials. *Metabolism.* 2019 Dec;101:153997. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153997. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672446.
 10. WANG, L. et al. The impact of bariatric surgery versus non-surgical treatment on blood pressure: Systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, v. 31, n. 11, p. 4970–4984, 2021.
 11. YAO, H. et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 384, p. e076410, 2024.