



Obesidade como Doença Endócrino-Metabólica: Da Fisiopatologia às Inovações Terapêuticas

Isla Kelly Alves de Andrade¹; Giovanna dos Reis Doval²; João Álvares da Silva Neto¹; José Lucas Sousa Ferreira¹; Luciana Aparecida Gomes³; Maria Antônia dos Santos Fontoura⁴; Maria Fernanda Gevú Lopes⁵; Maria Gabriela Batista Alves¹; Mrunielly Medeiros Assis; Naysa Gabrielly Alves de Andrade¹; Pedro Henrique Rigoli Said⁶.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p1026-1037>

Artigo recebido em 3 de Outubro e publicado em 13 de Novembro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e progressiva, de base endócrino-metabólica, cuja prevalência crescente constitui um dos maiores desafios de saúde pública global. Avanços recentes na compreensão do eixo hormonal intestino-cérebro têm revolucionado o tratamento farmacológico da obesidade, oferecendo novas perspectivas terapêuticas com impacto metabólico e cardiovascular significativo. **Objetivo:** Analisar criticamente a evolução das terapias baseadas em incretinas e seus efeitos na perda de peso, no controle metabólico e na modificação do risco cardiovascular, destacando os avanços, limitações e perspectivas futuras no manejo da obesidade. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão narrativa da literatura nas bases PubMed, Scopus e SciELO, incluindo ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas publicadas entre 2015 e 2024. Foram selecionados estudos que avaliaram a eficácia e segurança de análogos do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1), agonistas duplos (GIP/GLP-1) e terapias emergentes combinadas. **Resultados:** Os ensaios clínicos pivotais demonstram que os AR GLP-1, como liraglutida e semaglutida, e os agonistas duplos, como tirzepatida, promovem perda ponderal superior a 15% do peso corporal inicial, além de redução expressiva do risco cardiovascular, independentemente do controle glicêmico. Esses achados redefinem o tratamento da obesidade como uma intervenção modificadora de doença cardiometabólica. No entanto, estudos de retirada evidenciam ganho ponderal após a cessação do tratamento, associado a uma robusta resposta contrarregulatória hormonal e metabólica, reforçando a necessidade de terapia contínua. **Conclusão:** O manejo da obesidade requer uma abordagem crônica, multimodal e personalizada, integrando terapias farmacológicas baseadas em incretinas a intervenções comportamentais e nutricionais sustentadas. O futuro do tratamento aponta para combinações inovadoras de agonistas múltiplos e estratégias de longo prazo que visam não apenas o controle ponderal, mas a modificação do risco cardiovascular e metabólico global.

Palavras-chave: Obesidade; Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon;

Doenças Cardiovasculares; Metabolismo.

Obesity as an Endocrine-Metabolic Disease: From Pathophysiology to Therapeutic Innovations

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic, multifactorial, and progressive disease of endocrine-metabolic origin, whose increasing prevalence represents one of the greatest global public health challenges. Recent advances in the understanding of the gut–brain hormonal axis have revolutionized the pharmacological treatment of obesity, offering new therapeutic perspectives with significant metabolic and cardiovascular impacts. **Objective:** To critically analyze the evolution of incretin-based therapies and their effects on weight loss, metabolic control, and cardiovascular risk modification, highlighting the main advances, limitations, and future perspectives in obesity management. **Methodology:** A narrative literature review was conducted using the PubMed, Scopus, and SciELO databases, including randomized clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews published between 2015 and 2024. Studies evaluating the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), dual agonists (GIP/GLP-1), and emerging combination therapies were selected. **Results:** Pivotal clinical trials demonstrate that GLP-1 RAs, such as liraglutide and semaglutide, and dual agonists, such as tirzepatide, achieve weight loss exceeding 15% of initial body weight and significantly reduce cardiovascular risk, independently of glycemic control. These findings redefine obesity treatment as a cardiometabolic disease–modifying intervention. However, withdrawal studies reveal weight regain after treatment cessation, associated with a robust counter-regulatory hormonal and metabolic response, underscoring the need for continuous therapy. **Conclusion:** The management of obesity requires a chronic, multimodal, and personalized approach that integrates incretin-based pharmacotherapies with sustained behavioral and nutritional interventions. The future of obesity treatment lies in innovative combinations of multi-agonist agents and long-term strategies aimed not only at weight control but also at global cardiovascular and metabolic risk modification.

Keywords: Obesity; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Cardiovascular Diseases; Metabolism.

Instituição afiliada – ¹ Graduandos em Medicina pela Universidade de Rio Verde – Campus Rio Verde ; ²Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Campus Bauru; ³ Bacharel em Ciências Farmacêuticas pela Universidade São Francisco; ⁴ Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal de Pelotas; ⁵ Graduanda em Medicina pela UNIFESO; ⁶ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Fametro.

Autor correspondente: Isla Kelly Alves de Andrade islakelly70@gmail.com



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



INTRODUÇÃO

A obesidade é atualmente reconhecida como uma doença crônica, recorrente e progressiva, de etiologia multifatorial e base endócrino-metabólica (COSTA et al., 2021; COUTINHO et al., 2024). Essa concepção contemporânea rompe com a visão reducionista que a associava unicamente à falta de força de vontade, consolidando-a como uma condição complexa, resultante da interação entre predisposição genética, fatores ambientais e, de forma decisiva, de uma desregulação dos mecanismos hormonais que controlam a homeostase energética (COSTA et al., 2021; COUTINHO et al., 2024). O aumento contínuo de sua prevalência alcançou proporções epidêmicas, afetando mais da metade da população adulta em diversas regiões do mundo (COUTINHO; SARAIVA, 2023). No Brasil, dados do Ministério da Saúde revelam que o excesso de peso e a obesidade já ultrapassam 50% da população adulta, em ambos os sexos, configurando um dos mais graves e persistentes desafios de saúde pública contemporâneos.

Longe de representar uma condição isolada, a obesidade constitui o pilar fisiopatológico central da Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólica (SCRM) — um espectro interligado de disfunções que engloba obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença renal crônica (DRC) e doença cardiovascular (DCV) (COUTINHO et al., 2024). Entre os mecanismos subjacentes, destaca-se a adiposidade visceral, que atua como gatilho metabólico para resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, dislipidemia e ativação neuro-hormonal. Esse ambiente pró-inflamatório favorece o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose e de suas manifestações clínicas, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (SARAIVA; COUTINHO, 2024). Essa intrincada conexão fisiopatológica reforça a compreensão da obesidade não apenas como um distúrbio de acúmulo adiposo, mas como uma doença sistêmica de impacto cardiovascular e metabólico profundo, cuja abordagem terapêutica deve transcender o objetivo estético da perda de peso, focando na mitigação do risco cardiometabólico global.

Nesse contexto, emerge o eixo hormonal intestino-cérebro como um componente central na regulação da homeostase energética e um alvo terapêutico de

grande relevância. A regulação do peso corporal é um processo biologicamente sofisticado, mediado por uma rede de comunicação entre o trato gastrointestinal, o tecido adiposo e o sistema nervoso central. Durante a ingestão de nutrientes, hormônios intestinais peptídicos — notadamente o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) — são secretados e atuam no sistema nervoso central, modulando o apetite, a saciedade e o gasto energético (COUTINHO et al., 2024; COSTA et al., 2021; COUTINHO; SARAIVA, 2023).

O avanço na compreensão desse eixo endócrino-metabólico revolucionou o tratamento da obesidade, permitindo o desenvolvimento de agentes farmacológicos que mimetizam ou potencializam a ação das incretinas, promovendo não apenas significativa redução ponderal, mas também melhora dos parâmetros metabólicos e redução do risco cardiovascular. Assim, a modulação farmacológica do eixo intestino-cérebro representa uma das mais promissoras fronteiras terapêuticas na medicina moderna, redefinindo o tratamento da obesidade como uma estratégia de modificação de risco cardiometabólico e de promoção da saúde sistêmica.

Este artigo visa demonstrar que os análogos do GLP-1 e os novos agonistas duplos e triplos representam uma das mais relevantes revoluções terapêuticas no manejo da obesidade, atuando não apenas na redução ponderal, mas também na modificação do risco cardiometabólico global. Além disso, busca-se analisar criticamente as evidências provenientes de ensaios clínicos pivotais que sustentam sua eficácia e segurança, elucidar os mecanismos metabólicos subjacentes à sua ação e discutir os desafios clínicos, como o reganho de peso, bem como as perspectivas futuras para a prática médica e a pesquisa translacional no campo da endocrinologia metabólica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa e narrativa de literatura, realizada no período de agosto de 2025, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as principais evidências científicas sobre o tratamento farmacológico da obesidade com base em terapias incretínicas. A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados Portal de Periódicos CAPES, Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e

ScienceDirect. Foram utilizados descritores em português e inglês, incluindo: “Análogos do GLP-1”, “Agonistas do receptor de GLP-1”, “GLP-1 receptor agonists”, “GLP-1 analogs”, “GIP/GLP-1 dual agonists”, “tirzepatide”, “semaglutide”, “liraglutide”, “dulaglutide”, “exenatide” e “lixisenatide”.

Foram identificados inicialmente 2.391 artigos, que passaram por critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Os critérios de inclusão compreenderam publicações nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, revisadas por pares e publicadas entre 2020 e 2025, que abordassem os análogos do receptor de GLP-1, agonistas duplos e triplos, bem como seus efeitos metabólicos, clínicos e farmacológicos, nas áreas de Medicina, Endocrinologia, Nefrologia, Hepatologia e Metabolismo. Os critérios de exclusão incluíram artigos duplicados, estudos disponíveis apenas em formato de resumo, publicações sem revisão por pares, relatos de caso isolados e estudos exclusivamente pré-clínicos sem aplicação translacional.

Após a triagem e leitura minuciosa dos artigos elegíveis, foram priorizados ensaios clínicos randomizados de fase 2 e 3, metanálises, revisões sistemáticas e revisões narrativas de alto impacto, que abordavam os mecanismos metabólicos, eficácia e segurança das terapias baseadas em incretinas (FRÍAS et al., 2021; COSTA et al., 2021; MOOLLA et al., 2025). Os resultados foram organizados e apresentados de forma descritiva e temática

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. A Consolidação dos Análogos do Receptor de GLP-1 (ARGLP-1) como Pilar Terapêutico

Os análogos do receptor de GLP-1 (ARGLP-1) representam um marco na farmacoterapia da obesidade e do diabetes tipo 2. Essas moléculas sintéticas mimetizam o hormônio incretínico endógeno GLP-1, porém com meia-vida prolongada, o que garante ação terapêutica contínua e sustentada (COUTINHO; SARAIVA, 2023). Seu mecanismo de ação é multifatorial, abrangendo efeitos periféricos e centrais que, em conjunto, restauram a homeostase energética.

No pâncreas, os ARGLP-1 estimulam a secreção de insulina e suprimem a liberação de glucagon de forma glicose-dependente, proporcionando controle glicêmico

eficaz com risco mínimo de hipoglicemia (COUTINHO et al., 2024). No trato gastrointestinal, retardam o esvaziamento gástrico e prolongam a saciedade pós-prandial, reduzindo a ingestão calórica espontânea (COSTA et al., 2021). No sistema nervoso central, especialmente no hipotálamo e no tronco encefálico, ativam neurônios anorexígenos — como os que expressam pro-opiomelanocortina (POMC) — promovendo saciedade e inibição do apetite (COUTINHO et al., 2024). Além desses efeitos, exercem ações pleiotrópicas benéficas, incluindo melhora da função endotelial e redução da inflamação sistêmica, o que contribui para seus reconhecidos efeitos cardioprotetores (WILBON; KOLONIN, 2024).

1.1 Evidências clínicas.

A liraglutida (3,0 mg) foi o primeiro ARGLP-1 aprovado para o manejo crônico da obesidade, após os estudos do programa *SCALE*, que demonstraram reduções médias de 5% a 10% no peso corporal quando associada à modificação do estilo de vida (COSTA et al., 2021). Posteriormente, a semaglutida redefiniu o padrão de eficácia: o estudo *STEP 1* revelou que a dose semanal de 2,4 mg promoveu perda média de 15% do peso corporal, resultado substancialmente superior ao das terapias anteriores (WILDING et al., 2022).

Os benefícios cardiovasculares desses fármacos também foram amplamente comprovados. O estudo *LEADER* demonstrou que a liraglutida reduziu em 13% os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), enquanto o *SUSTAIN-6* mostrou que a semaglutida reduziu em 26% esse risco, incluindo uma queda de 39% no risco de acidente vascular cerebral não fatal (MARSO et al., 2016; COUTINHO; SARAIVA, 2023).

1.2 Estudo SELECT: benefício cardiovascular independente do diabetes.

O ensaio *SELECT* marcou um ponto de inflexão ao avaliar mais de 17.000 indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica, mas sem diabetes. A semaglutida 2,4 mg reduziu o risco de MACE em 20% e a mortalidade por todas as causas em 19% (SARAIVA; COUTINHO, 2024). Ao excluir pacientes diabéticos, o estudo comprovou que os efeitos cardioprotetores dos ARGLP-1 são independentes do controle glicêmico, consolidando-os como modificadores diretos de risco cardiovascular. Essa descoberta amplia substancialmente o espectro terapêutico e reforça a obesidade como uma condição cardiovascular tratável. Parte desses

benefícios parece decorrer de mecanismos anti-inflamatórios sistêmicos, evidenciados pela redução de 37% nos níveis de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) (SARAIVA; COUTINHO, 2024).

2. A Fronteira da Inovação: Agonistas Duplos e Multi-Alvo

A busca por terapias mais eficazes impulsionou o desenvolvimento de moléculas que atuam em múltiplos receptores hormonais, reproduzindo de maneira mais completa a fisiologia incretínica. O co-agonismo dos receptores de GIP e GLP-1 baseia-se na sinergia metabólica entre ambos: o GLP-1 reduz o apetite e estimula a secreção de insulina, enquanto o GIP modula o metabolismo lipídico e potencializa o armazenamento adiposo mais saudável, além de reforçar os efeitos centrais de saciedade (NAUCK; D’ALESSIO, 2022). Essa ativação combinada resulta em controle metabólico superior ao obtido pelo agonismo isolado (MELSON; MIRAS; PAPAMARGARITIS, 2023).

2.1. Tirzepatida: eficácia comprovada nos programas SURPASS e SURMOUNT.

A tirzepatida, primeiro co-agonista GIP/GLP-1 aprovado, confirmou clinicamente o conceito de sinergia. No *SURPASS-2*, em pacientes com diabetes tipo 2, superou a semaglutida 1 mg tanto na redução da HbA1c (-2,30% vs. -1,86%) quanto na perda de peso (-5,5 kg adicionais) (FRÍAS et al., 2021). Em indivíduos sem diabetes, os resultados do *SURMOUNT-1* foram ainda mais expressivos: a tirzepatida promoveu reduções médias de 15% (5 mg), 19,5% (10 mg) e 20,9% (15 mg) em 72 semanas, com mais de 50% dos participantes alcançando perda $\geq 20\%$ do peso corporal — resultados comparáveis aos obtidos com cirurgia bariátrica (JASTREBOFF et al., 2022).

Essa progressão, do agonismo simples ao múltiplo, reflete a tentativa de replicar farmacologicamente a “sinfonia hormonal” observada após a cirurgia bariátrica, caracterizada pelo aumento coordenado de hormônios intestinais como GLP-1, PYY e amilina, fundamentais para o controle metabólico duradouro (MELSON; MIRAS; PAPAMARGARITIS, 2023).

2.2 Perspectivas futuras:

A próxima geração de terapias visa potencializar ainda mais essa estratégia. A retatrutida, agonista triplo dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, demonstrou reduções de peso mais acentuadas em estudos de fase 2, explorando o efeito

termogênico e lipolítico do glucagon (COUTINHO et al., 2024). Outra abordagem promissora é a CagriSema — combinação de semaglutida com cagrilintida, um análogo da amilina — que atua sinergicamente na saciedade e no esvaziamento gástrico (MELSON; MIRAS; PAPAMARGARITIS, 2023).

3. Desafios e Sustentabilidade do Tratamento a Longo Prazo

3.1 O fenômeno do reganho de peso.

A manutenção da perda ponderal é o principal desafio clínico no manejo da obesidade. A redução de peso ativa mecanismos fisiológicos compensatórios, com queda desproporcional do gasto energético em repouso, aumento da fome e elevação da grelina, paralelamente à queda de hormônios da saciedade como leptina e GLP-1 (SCRAGG et al., 2025). Essa resposta adaptativa cria um ambiente biológico favorável ao reganho de peso, reforçando o conceito de que a obesidade requer tratamento crônico e contínuo (MOOLLA et al., 2025).

3.2 Evidências dos estudos de retirada (washout).

Os estudos de retirada oferecem uma visão importante da reversibilidade terapêutica. No seguimento do *STEP 1*, um ano após a interrupção da semaglutida, os participantes recuperaram cerca de dois terços do peso perdido, acompanhados da regressão dos benefícios cardiometabólicos (WILDING et al., 2022). De forma semelhante, Moolla et al. (2025) mostraram que a suspensão da liraglutida induziu um rebote metabólico adverso, com aumento da lipogênese hepática, piora da glicemia e elevação de marcadores inflamatórios.

Esses achados evidenciam que os fármacos incretínicos, ao suprimirem intensamente os sinais de fome, podem gerar dependência fisiológica, tornando a cessação abrupta um gatilho para rebote metabólico. Assim, a obesidade deve ser manejada como uma condição crônica, cuja remissão requer uso prolongado e adesão sustentada — semelhante ao tratamento de hipertensão e diabetes (SCRAGG et al., 2025).

3.3 Perfil de tolerabilidade.

Os ARGLP-1 e agonistas duplos apresentam perfil de segurança favorável. Os eventos adversos mais comuns são gastrointestinais leves a moderados — náusea, vômito e diarreia —, geralmente transitórios e mais frequentes durante a titulação de

dose (FRÍAS et al., 2021). No SURPASS-2, as taxas de eventos adversos foram semelhantes entre tirzepatida e semaglutida, apesar da eficácia superior da primeira, reforçando sua viabilidade para uso prolongado (FRÍAS et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacoterapia da obesidade está vivenciando uma era de transformação sem precedentes. A trajetória evolutiva, que partiu dos primeiros análogos de GLP-1 com eficácia modesta para os atuais agonistas duplos e futuros agonistas triplos, reflete uma sofisticação crescente na nossa capacidade de modular a fisiologia da regulação do peso. Os dados robustos de ensaios clínicos não apenas estabelecem novos patamares de eficácia na perda de peso, mas, crucialmente, demonstram que o tratamento da obesidade é uma estratégia eficaz para a prevenção de eventos cardiovasculares, mesmo na ausência de diabetes.

No entanto, a euforia com a eficácia deve ser temperada pela realidade clínica. Os dados dos estudos de retirada ressaltam a natureza crônica e recidivante da obesidade. A resposta biológica ao emagrecimento é potente e projetada para promover o reganho de peso, o que implica que, para a maioria dos indivíduos, o tratamento farmacológico precisará ser contínuo para manter os benefícios. Esta realidade exige uma mudança de paradigma na forma como médicos, pacientes e sistemas de saúde encaram o tratamento da obesidade: não como uma intervenção finita, mas como o manejo crônico de uma doença complexa.

O futuro do tratamento da obesidade provavelmente não residirá em uma única modalidade, mas em uma abordagem multimodal e personalizada (MELSON; MIRAS; PAPAMARGARITIS, 2023). A combinação estratégica de diferentes classes de fármacos, o acoplamento essencial com intervenções no estilo de vida e, para pacientes selecionados, a integração com dispositivos endoscópicos ou cirurgia bariátrica, permitirão a criação de planos de tratamento individualizados. A personalização baseada no perfil metabólico, genético e hormonal de cada paciente representa a próxima fronteira a ser explorada, com o objetivo de otimizar a eficácia e a sustentabilidade do tratamento a longo prazo.

REFERÊNCIAS

Coutinho, E. dos R., et al. ANÁLOGOS DO RECEPTOR GLP1 NO CONTEXTO DA DOENÇA CARDIO-RENAL-METABÓLICA. *Revista da SOCESP*, 2024.

Costa, I. M., et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, v.4, n.2, p. 4236-4247, 2021.

Coutinho, E. dos R., & Saraiva, J. F. K. ANÁLOGOS DO GLP1 INJETÁVEIS. *Revista da SOCESP*, 2023.

Saraiva, J. F. K., & Coutinho, E. dos R. SEMAGLUTIDA E DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM OBESOS SEM DIABETES - ESTUDO SELECT. *Revista da SOCESP*, 2024.

Scragg, J., et al. The societal implications of using glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Med*, 2025.

Melson, E., Miras, A. D., & Papamargaritis, D. Future therapies for obesity. *Clinical Medicine*, v. 23, n. 4, p. 337-46, 2023.

Moolla, A., et al. Randomised trial comparing weight loss through lifestyle and GLP-1 receptor agonist therapy in people with MASLD. *JHEP Reports*, 2025.

Wilbon, S. S., & Kolonin, M. G. GLP1 Receptor Agonists-Effects beyond Obesity and Diabetes. *Cells*, v. 13, n. 65, 2024.

Nauck, M. A., & D'Alessio, D. A. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, n. 169, 2022.

Frías, J. P., et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 503-15, 2021.

Vigitel. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/inqueritos-de-saude/vigitel>>., 2023