

PROF. DR. OZIMO GAMA | THE SURGEON

2026

## Cirurgia Bariátrica na Era dos Análogos de GLP-1, GIP e Glucagon

*Competição, Complementaridade ou Convergência?*

**Palavras-chave:** GLP-1 • GIP • glucagon • tirzepatida • semaglutida • retatrutida • cirurgia metabólica • reganho de peso • análogos incretínicos • farmacoterapia da obesidade

### 1. Um Novo Paradigma na Terapêutica da Obesidade

A história do tratamento cirúrgico da obesidade é marcada por transformações paradigmáticas sucessivas. A primeira, no final da década de 1990, foi o reconhecimento de que a cirurgia antes de produzir perda de peso, já induzia remissão de comorbidades metabólicas — especialmente o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) — por mecanismos independentes da adiposidade. A segunda transformação, em curso neste início da terceira década do século XXI, é ainda mais disruptiva: o desenvolvimento e a aprovação de análogos peptídicos capazes de reproduzir farmacologicamente parte dos efeitos metabólicos da cirurgia, alcançando reduções ponderais que, até recentemente, eram consideradas domínio exclusivo das intervenções bariátricas.

O percurso foi progressivo. Os agonistas do receptor de GLP-1 (arGLP-1) de primeira geração — liraglutida e, posteriormente, semaglutida — induziram perdas de peso de 6 a 15%, insuficientes para rivalizar com a cirurgia, mas já clinicamente relevantes. ***A aprovação da tirzepatida, agonista dual GLP-1/GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose), produziu reduções médias de 20 a 22,5% do peso corporal em ensaios de fase 3 — limiares historicamente associados ao bypass gástrico.*** Na fronteira mais recente, a retatrutida, agonista triplo de GLP-1, GIP e glucagon em investigação de fase 2, atingiu até 24,2% de perda de peso em 48 semanas — valor que adentra o território cirúrgico sem nenhuma incisão.

Esse cenário impõe ao cirurgião bariátrico contemporâneo um conjunto de desafios sem precedentes: compreender a farmacologia dessas novas moléculas; reposicionar a cirurgia em um algoritmo terapêutico que incluem opções farmacológicas de alta eficácia; definir o papel dos análogos como adjuvantes no período pré e pós-operatório; e identificar com precisão os pacientes para os quais a cirurgia permanece insubstituível. Esta revisão se propõe a abordar cada uma dessas dimensões com base nas melhores evidências disponíveis.

## 2. A Escalada da Eficácia Farmacológica: De Mono a Triple-Agonistas

### 2.1 Agonistas Mono-GLP-1: Liraglutida e Semaglutida

Os arGLP-1 de primeira geração exercem seu efeito terapêutico por ativação seletiva do receptor de GLP-1, mimetizando o hormônio endógeno com meia-vida plasmática prolongada. A liraglutida 3,0 mg, aprovada para tratamento da obesidade em 2014, induzia perda de peso de 6 a 8% em ensaios clínicos de fase 3, com benefícios cardiovasculares demonstrados em pacientes com DM2 (LEADER, 2016). A semaglutida 2,4 mg semanal, aprovada pelo FDA para obesidade em 2021 e pela ANVISA em 2022, representou avanço substancial: no estudo STEP 1, produziu perda média de 14,9% do peso corporal versus 2,4% no grupo placebo, com 86,4% dos participantes atingindo redução  $\geq 5\%$  e 69,1% alcançando  $\geq 10\%$ .

O impacto cardiovascular da semaglutida ganhou contornos definitivos com o estudo SELECT (2023), ensaio multicêntrico randomizado com 17.604 pacientes com obesidade ou sobrepeso, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e sem DM2. O tratamento com semaglutida 2,4 mg reduziu os eventos cardiovasculares maiores (MACE) em 20% versus placebo, estabelecendo a droga como o primeiro agente antiobesidade com benefício cardiovascular comprovado em pacientes sem diabetes. Análises subsequentes do SELECT demonstraram ainda redução de 73% no risco de desenvolvimento de DM2 e melhora significativa dos marcadores de fibrose hepática.



#### ESTUDO SELECT (2023) — Dado Fundamental

Semaglutida 2,4 mg vs. placebo em 17.604 pacientes com obesidade e doença cardiovascular sem DM2: redução de 20% nos MACE (HR 0,80; IC 95% 0,72–0,90), redução de 73% no risco de DM2 incidente, com mediana de seguimento de 34,2 meses. Primeiro agente antiobesidade com benefício cardiovascular documentado em não diabéticos. Lancet / N Engl J Med, 2023.

### 2.2 Agonismo Dual GLP-1/GIP: Tirzepatida

***A tirzepatida representa o salto farmacológico mais significativo da última década no campo da obesidade e do DM2.*** Trata-se de um peptídeo sintético de 39 aminoácidos que ativa simultaneamente os receptores de GLP-1 e GIP, exibindo afinidade preferencial pelo receptor de GIP. Essa combinação produz efeitos sinérgicos sobre a secreção insulínica, a supressão do glucagon, o esvaziamento gástrico, a saciedade central e o metabolismo lipídico — em mecanismos que excedem a simples soma dos dois agonismos individuais.

No programa SURPASS (DM2), a tirzepatida 15 mg reduziu a HbA1c em até 2,58% e o peso corporal em 12,9 kg em 40 semanas. No programa SURMOUNT (obesidade sem DM2), os

resultados foram ainda mais expressivos: no SURMOUNT-1, tirzepatida 15 mg produziu perda média de 22,5% do peso em 72 semanas, com 63% dos participantes atingindo  $\geq 20\%$  de redução — limiar que, até então, havia sido alcançado apenas com bypass gástrico. **Análises de composição corporal demonstraram que a perda se deve predominantemente à gordura, com preservação de massa magra comparável à observada cirurgicamente.**

Em 2024, o estudo SURMOUNT-MMO demonstrou benefício na mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes obesos sem DM2 tratados com tirzepatida, consolidando seu perfil cardiometabólico. O estudo SURPASS-CVOT para pacientes com DM2 está em andamento, com resultados esperados em 2025. Em paralelo, o ensaio de fase 3 MASH (SYNERGY) documentou resolução histológica da esteato-hepatite metabólica (MASH) em 62,4% dos tratados com tirzepatida versus 18,7% no placebo — resultado sem precedentes em hepatologia.

### 2.3 Agonismo Triplo GLP-1/GIP/Glucagon: Retatrutida e o Futuro

A retatrutida (LY3437943) é o agonista triplo mais avançado em desenvolvimento clínico, agindo simultaneamente sobre os receptores de GLP-1, GIP e glucagon. O componente de agonismo do receptor de glucagon acrescenta ao perfil das outras moléculas um efeito termogênico direto — mediado pelo aumento da oxidação lipídica hepática e do gasto energético basal —, além de ação lipolítica e redução da lipogênese hepática, tornando-a particularmente interessante para pacientes com MASH e dislipidemia aterogênica.

No ensaio de fase 2 em pacientes com obesidade sem DM2, a retatrutida nas doses de 8 e 12 mg produziu perda de peso de 22,8% e 24,2%, respectivamente, ao final de 48 semanas — com a curva de perda ainda em declínio ao término do estudo, sugerindo potencial de redução superior com tratamento mais prolongado. Em pacientes com DM2, reduziu 16,9% do peso e a HbA1c em 2,2%, com 82% dos participantes atingindo  $HbA1c \leq 6,5\%$ . Uma análise simultânea documentou redução do teor de gordura hepática de 81,5% em pacientes com MASH, superior ao observado com tirzepatida.

Fármaco	Alvo(s)	Perda de peso	HbA1c (DM2)	Aprovação	Geração
Liraglutida	GLP-1	6–8%	~1,0–1,3%	ANVISA 2014	1ª geração
Semaglutida	GLP-1	12–15%	~1,6–2,0%	ANVISA 2022	2ª geração
Tirzepatida	GLP-1 + GIP	20–22%	~2,1–2,6%	ANVISA 2023	Dual
Retatrutida	GLP-1 + GIP + GCG	22–24%	~2,2%	Fase 3 (2025)	Triple
Cagrisema	GLP-1 + Amilina	~25%*	em estudo	Fase 3	Combinado
BGYR (cirurgia)	Anatômico/hormonal	25–35%	Remissão 60–80%	Consolidado	Cirúrgico

Tabela 1. Perfil comparativo dos principais análogos incretínicos e da cirurgia bariátrica. \*Dados preliminares de fase 2b (REDEFINE 1, 2024). GCG: receptor de glucagon; BGYR: bypass gástrico em Y de Roux.

### 3. Cirurgia Bariátrica versus Análogos: Comparação Crítica

A questão mais frequentemente formulada nos congressos e ambulatorios de cirurgia bariátrica contemporâneos é: "Se a tirzepatida já produz 22% de perda de peso, ainda há lugar para a cirurgia?" A resposta exige análise multidimensional, envolvendo eficácia absoluta, perfil de desfechos não ponderais, durabilidade, acessibilidade, perfil de segurança e capacidade de individualização terapêutica.

#### 3.1 Eficácia Ponderal: Cirurgia Ainda Supera

O estudo head-to-head mais robusto disponível até o momento foi apresentado no encontro anual da ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) em junho de 2025, pelo grupo da NYU Langone Health. ***Nessa análise de dados do mundo real envolvendo pacientes submetidos a sleeve gastrectomy ou bypass gástrico versus pacientes em uso de semaglutida ou tirzepatida, a cirurgia associou-se a perda ponderal aproximadamente cinco vezes maior ao final de dois anos (média de 26 kg versus 5,5 kg). Embora a comparação direta sofra do viés inerente à escolha do tratamento em estudos observacionais, os dados corroboram a percepção de que a cirurgia permanece superior em magnitude de perda de peso.***

Sob perspectiva mecanicista, essa superioridade é esperada: a cirurgia modifica permanentemente a anatomia gastrointestinal, alterando de forma irreversível o trânsito intestinal, a secreção hormonal enteroendócrina, a microbiota, o metabolismo de ácidos biliares e as aferências vagais. Os análogos, por sua vez, atuam sobre receptores específicos e dependem de administração contínua para manutenção do efeito. A interrupção da farmacoterapia resulta em recuperação substancial do peso: estudos de extensão do SURMOUNT-1 documentaram reganho de 11,6% do peso inicial em 52 semanas após descontinuação da tirzepatida.

#### 3.2 Desfechos Metabólicos e Não Ponderais

***A remissão do DM2 permanece como domínio de superioridade cirúrgica incontestável.*** O BGYR produz remissão em 60 a 80% dos pacientes em um ano, com durabilidade de 5 a 10 anos documentada em estudos controlados randomizados (STAMPEDE, Schauer et al., 2017; CROSSROADS, Mingrone et al., 2015). A tirzepatida, na dose de 15 mg, induz remissão do DM2 (HbA1c < 6,5% sem medicação) em apenas 27% dos pacientes no SURPASS-2 — resultado inferior, mesmo que clinicamente relevante.

Contudo, os análogos apresentam vantagens específicas: efeitos cardioprotetores com nível de evidência A (estudos prospectivos randomizados de eventos cardiovasculares com semaglutida e, em breve, tirzepatida), perfil de segurança renal demonstrado (semaglutida reduziu desfechos renais em 22% no SELECT), e ação sobre MASH com dados histológicos de alta qualidade — área em que a cirurgia carece de ensaios com poder adequado para desfechos histológicos primários. Adicionalmente, a capacidade dos análogos de reduzir a inflamação sistêmica, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial por vias independentes do peso pode conferir benefícios cardiovasculares que vão além da simples perda de massa gorda.

### 3.3 Durabilidade e Necessidade de Tratamento Contínuo

A necessidade de uso contínuo dos análogos — e a consequente dependência farmacológica indefinida — representa uma desvantagem estrutural em relação à cirurgia. **Estima-se que o custo anual da semaglutida 2,4 mg no mercado privado brasileiro supere R\$ 15.000, e o da tirzepatida 15 mg, R\$ 20.000, valores proibitivos para a grande maioria da população.** A interrupção por razões econômicas, de tolerabilidade ou de decisão do paciente resulta invariavelmente em reganho de peso — o que configura um paradoxo: os pacientes que mais necessitam de tratamento prolongado são frequentemente os que têm menor acesso sustentável a ele.

A cirurgia bariátrica, embora associada a custos iniciais elevados e riscos operatórios, produz efeitos duráveis sem necessidade de administração contínua. Análises farmacoeconômicas demonstram que o custo-efetividade da cirurgia supera o dos análogos em horizontes temporais superiores a 5 anos, especialmente quando se consideram os custos de tratamento das comorbidades evitadas.



#### Perspectiva Clínica: O Que a Ciência Diz em 2025

A cirurgia bariátrica permanece superior em perda de peso absoluta (5× mais que análogos em 2 anos, ASMBS 2025), em remissão do DM2 (60–80% vs. 27% com tirzepatida) e em durabilidade sem necessidade de adesão farmacológica contínua. Os análogos superam a cirurgia em evidência cardiovascular classe A (SELECT, semaglutida), perfil de segurança renal e acessibilidade terapêutica. A escolha ideal deve ser individualizada, considerando IMC, comorbidades, preferências do paciente e acesso a tratamento.

## 4. Uso dos Análogos no Período Pré-operatório

O emprego pré-operatório de arGLP-1 e agonistas duais na cirurgia bariátrica tem sido explorado por motivações distintas: redução do volume hepático para facilitar o acesso laparoscópico, otimização metabólica pré-operatória em pacientes com DM2 descompensado, condicionamento cardiovascular em pacientes de alto risco e, mais recentemente, redução das comorbidades cirúrgicas associadas à obesidade grave.

### 4.1 Redução Hepática Pré-operatória

A hepatomegalia por esteatose — presente em 60 a 90% dos pacientes bariátricos — constitui obstáculo técnico relevante ao acesso laparoscópico ao espaço de trabalho sub-hepático. Dietas hipocalóricas com muito baixo teor calórico (VLCD) têm sido o padrão de redução hepática pré-operatória, mas apresentam adesão limitada. O uso de semaglutida e tirzepatida, por seus potentes efeitos sobre a gordura hepática — com redução de 65–80% do teor lipídico hepático em estudos controlados —, constitui alternativa promissora.

Um ensaio clínico randomizado de fase 4 (NCT06721507) está recrutando pacientes para avaliação do impacto da tirzepatida pré-operatória sobre marcadores inflamatórios teciduais e desfechos cirúrgicos em 30 dias. Dados preliminares de séries de casos sugerem redução significativa do volume hepático com 8 a 12 semanas de uso, comparável à dieta VLCD, com a vantagem de melhor tolerabilidade e adesão.

## 4.2 Otimização Metabólica e Redução do Risco Cirúrgico

Pacientes com DM2 mal controlado apresentam risco operatório aumentado, com maior incidência de complicações infecciosas, retardo na cicatrização e instabilidade glicêmica peri-operatória. ***O uso de semaglutida ou tirzepatida nos 3 a 6 meses precedentes à cirurgia pode normalizar a HbA1c, reduzir a inflamação sistêmica e melhorar a função cardiovascular — benefícios que se traduzem em menor risco de complicações.*** A redução de peso pré-operatória também diminui a pressão abdominal, melhora a função pulmonar e facilita a intubação, com impacto potencial sobre as taxas de conversão laparoscópica para cirurgia aberta.

A suspensão dos arGLP-1 no período imediatamente pré-operatório merece consideração específica: o retardo do esvaziamento gástrico induzido por essas drogas eleva o risco de broncoaspiração durante a indução anestésica. As sociedades americana e europeia de anesthesiologia recomendam a suspensão de arGLP-1 de administração semanal (semaglutida, tirzepatida) por 7 dias antes de procedimentos eletivos, independentemente do jejum, seguindo orientação baseada em dados de farmacocinética publicados em 2023–2024.



### Alerta Anestesiológico — Protocolo Obrigatório

Análogos semanais (semaglutida, tirzepatida, dulaglutida): suspender 7 dias antes de cirurgia eletiva. Análogos diários (liraglutida): suspender no dia da cirurgia. Solicitar ultrassonografia de conteúdo gástrico na véspera em casos de uso recente não documentado. Risco de regurgitação e broncoaspiração durante indução anestésica. Recomendação: ASA, ESA e BSGE 2023/2024.

## 5. Análogos no Período Pós-operatório: Adjuvância e Reganho de Peso

Apesar da eficácia da cirurgia bariátrica, 20 a 30% dos pacientes experimentam perda de peso insuficiente (excesso de peso perdido < 50%) ou reganho significativo ( $\geq 10$  kg acima do nadir pós-cirúrgico) em seguimento de médio e longo prazo. ***Dados recentes do estudo de Johns Hopkins (2025) analisaram 112.858 pacientes submetidos a cirurgia entre 2015 e 2023 e identificaram que 14% recorreram ao uso de arGLP-1 no seguimento, taxa crescente a partir de 2021 com a disponibilidade de semaglutida e tirzepatida de alta eficácia.***

## 5.1 Evidência Clínica para Uso Pós-bariátrico

A meta-análise de Tan et al. (Langenbeck's Archives of Surgery, 2025), conduzida com buscas até fevereiro de 2025 em MEDLINE, EMBASE e Cochrane, sintetizou a evidência de arGLP-1 como adjuvantes pós-bariátricos. Todos os estudos incluídos documentaram redução significativa de peso e IMC com o uso de arGLP-1 após cirurgia, com efeitos proporcionais à duração do tratamento. Semaglutida superou liraglutida na proporção de pacientes atingindo  $\geq 10\%$  e  $\geq 15\%$  de redução do peso. Tirzepatida demonstrou resultados superiores a semaglutida em seguimento de 6 meses — porém com menor número de estudos disponíveis.

A revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados de Alasmar et al. (2025), que incluiu 6 ensaios com 401 participantes, documentou redução média de 5,96 kg (IC 95%: -9,40 a -2,53;  $p = 0,0007$ ) no peso com arGLP-1 versus placebo em pacientes pós-bariátricos, acompanhada de reduções significativas no IMC ( $-3,08 \text{ kg/m}^2$ ), colesterol total e HbA1c — com perfil de efeitos adversos comparável ao observado em pacientes não cirúrgicos (predominantemente sintomas gastrointestinais leves).

***O estudo BARI-OPTIMISE (JAMA Surgery, 2023) merece destaque por seu desenho randomizado e controlado por placebo: liraglutida 3,0 mg versus placebo em pacientes com perda de peso insuficiente após cirurgia bariátrica. O grupo liraglutida perdeu adicionalmente 8,8% do peso em 24 semanas versus -0,5% no grupo placebo.*** Embora o estudo utilize liraglutida — droga de primeira geração —, estabelece a prova de princípio para o uso de arGLP-1 adjuvante com nível de evidência A.

## 5.2 Farmacocinética Pós-bariátrica: Particularidades

A cirurgia bariátrica modifica profundamente a absorção, o metabolismo e a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral ou subcutânea. Para os arGLP-1 de administração subcutânea, a absorção não é afetada pelas modificações anatômicas gástricas ou intestinais — o que representa vantagem operacional em relação a fármacos orais. Contudo, o esvaziamento gástrico acelerado pós-bariátrico e as alterações da microbiota intestinal podem modificar a produção endógena de peptídeos que interagem com os receptores-alvo dos análogos.

A questão clínica mais relevante é a do sinergismo ou da redundância: em um paciente pós-BGYR com GLP-1 endógeno já supra maximalizado, qual é o benefício incremental de um agonista exógeno do mesmo receptor? A evidência sugere que, mesmo nesse contexto, há benefício residual — possivelmente mediado por mecanismos centrais (receptores hipotalâmicos) e periféricos (tecido adiposo, fígado, rins) que não são saturados pelo GLP-1 endógeno, especialmente nos períodos interprandiais.

## 5.3 Análogos como Alternativa à Revisão Cirúrgica

A indicação de cirurgia revisional em pacientes bariátricos com reganho de peso é tema de considerável debate, pois associa-se a morbidade superior à da cirurgia primária (3 a 5 vezes maior em algumas séries) e a resultados funcionais mais heterogêneos. A disponibilidade de

análogos de alta eficácia — particularmente semaglutida e tirzepatida — criou uma alternativa farmacológica que, em muitos centros, passou a ser oferecida antes da revisão cirúrgica em pacientes com reganho  $\geq 10$  kg acima do nadir.

***A revisão sistemática de Dréant et al. (Obesity Surgery, 2024) evidenciou que o uso de arGLP-1 em pacientes com reganho pós-bariátrico produziu perda de peso adicional de 5 a 17% em 6 a 12 meses, com perfil de tolerabilidade aceitável e sem eventos adversos graves.*** Embora a durabilidade desses resultados dependa da manutenção do tratamento, o potencial de evitar ou postergar a revisão cirúrgica tem impacto clínico e farmacoeconômico significativos.

## 6. O Lugar Insubstituível da Cirurgia na Era Farmacológica

A emergência dos análogos de alta eficácia não elimina — mas reposiciona — a cirurgia bariátrica no algoritmo terapêutico da obesidade grave. A definição de quais pacientes se beneficiam exclusivamente (ou preferencialmente) da abordagem cirúrgica é o exercício clínico mais importante que o especialista contemporâneo deve dominar.

### 6.1 Indicações em que a Cirurgia Permanece Primeira Linha

- ▶ **IMC  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> (super-obesidade):** perdas ponderais de 25–35% são necessárias para redução de IMC a valores funcionais; os análogos, mesmo tirzepatida, produzem reduções absolutas insuficientes nesse espectro, e a cirurgia permanece insubstituível.
- ▶ **Remissão do DM2 como objetivo primário:** taxas de remissão de 60–80% com BGYR e 80–95% com DBP/DS superam amplamente as taxas farmacológicas; pacientes com DM2 de curta duração e boa reserva de células-beta devem receber cirurgia como primeira linha quando IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.
- ▶ **MASH com fibrose avançada (F3–F4):** embora os análogos demonstrem redução histológica impressionante em casos F1–F2, pacientes com fibrose avançada e risco de progressão para cirrose podem se beneficiar da magnitude e da irreversibilidade do efeito cirúrgico sobre o metabolismo hepático.
- ▶ **Falha, intolerância ou inacessibilidade aos análogos:** efeitos adversos gastrointestinais intoleráveis, contraindicações farmacológicas (pancreatite, NEM tipo 2, carcinoma medular de tireoide, doença inflamatória intestinal) ou incapacidade de acesso sustentável ao tratamento farmacológico de longo prazo.
- ▶ **Apneia obstrutiva grave com hipertensão pulmonar:** a cirurgia produz resolução mais rápida e completa da apneia e de seus efeitos cardiopulmonares, com impacto sobre desfechos de insuficiência cardíaca que os análogos ainda não demonstraram de forma equiparável.

## 6.2 Algoritmo de Decisão Compartilhada

A decisão entre farmacoterapia e cirurgia deve ser compartilhada entre o paciente, o cirurgião bariátrico e a equipe multidisciplinar, incorporando avaliação sistemática de: (1) magnitude do IMC e do excesso de peso absoluto; (2) presença, duração e gravidade das comorbidades, especialmente DM2 e MASH; (3) histórico de tentativas farmacológicas prévias; (4) preferências e valores do paciente em relação a intervenção cirúrgica versus farmacológica; (5) capacidade de acesso sustentável ao tratamento farmacológico de longo prazo; e (6) perfil de risco cirúrgico individual.

***Uma abordagem sequencial — farmacoterapia como primeira linha em pacientes com IMC 30–39,9 kg/m<sup>2</sup> sem DM2 grave, e cirurgia como primeira linha em IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC ≥ 35 com comorbidades metabólicas graves — é consistente com as diretrizes de 2023–2024 da IDF, ADA, IFSO e ASMBS.*** Contudo, a crescente eficácia dos análogos de terceira geração (retatrutida, cagrisema) poderá deslocar ainda mais o limiar de indicação cirúrgica, tornando imperativa a revisão contínua das recomendações.

---

## 7. Perspectivas Futuras: Convergência ou Substituição?

A trajetória de desenvolvimento dos análogos incretínicos aponta para um horizonte de convergência farmacológica com os efeitos da cirurgia — não de substituição, mas de progressiva complementaridade. Algumas perspectivas merecem atenção especial:

**Análogos de quarta geração e além:** Compostos em desenvolvimento incluem agonistas de GLP-1 de ação oral (semaglutida oral 50 mg, em fase 3), permitindo administração sem injeção e potencialmente ampliando o acesso. Novas moléculas bifuncionais acopladas a agonistas de receptor Y2 do neuropeptídeo Y, de FGF21 e de adiponectina visam ao tratamento sinérgico da obesidade, da MASH e da síndrome metabólica.

**Cirurgia bariátrica endoscópica:** Procedimentos como a plicatura endoscópica primária, a ablação de mucosa duodenal (Revita DMR) e a prótese endoluminal duodenojejunal (EndoBarrier) buscam reproduzir mecanismos incretínicos da cirurgia com menor invasividade, criando uma terceira via entre a farmacoterapia e a cirurgia convencional.

**Terapia combinada cirurgia + análogo:** O uso perioperatório e pós-operatório de tirzepatida ou retatrutida em pacientes bariátricos pode potencializar os resultados cirúrgicos, especialmente em super-obesos ou em casos de remissão incompleta do DM2. Ensaios clínicos prospectivos randomizados avaliando essa estratégia estão em planejamento e início de recrutamento (2024–2025).

**Biomarcadores de resposta:** A identificação de preditores genéticos, epigenéticos e metabolômicos de resposta diferencial a análogos versus cirurgia poderá, no futuro, permitir medicina de precisão verdadeira no tratamento da obesidade — prescrevendo o tratamento mais eficaz para cada perfil individual.

---

**Reposicionamento da cirurgia: À medida que os análogos assumem maior parte do espectro de IMC 30–35 kg/m<sup>2</sup>, a cirurgia bariátrica tende a se concentrar nos casos de super-obesidade, falha farmacológica e doenças metabólicas graves — tornando-se mais seletiva, porém igualmente essencial.** O cirurgião bariátrico do futuro será, necessariamente, um especialista em obesidade refratária e em falência metabólica avançada.

---

## 8. Conclusão

A era dos análogos de GLP-1, GIP e glucagon não é o ocaso da cirurgia bariátrica — é o seu amadurecimento. A disponibilidade de fármacos de alta eficácia exige do cirurgião bariátrico moderno competência para integrar ambas as modalidades terapêuticas, identificar com precisão os pacientes que se beneficiam preferencialmente de cada abordagem e construir estratégias combinadas que maximizem os desfechos individuais.

A cirurgia permanece superior em magnitude de perda de peso, remissão do DM2 e durabilidade dos efeitos sem necessidade de adesão farmacológica contínua. Os análogos de nova geração superam a cirurgia em evidência cardiovascular classe A, perfil de segurança renal documentado e acessibilidade terapêutica crescente. A convergência desses dois mundos — por meio do uso perioperatório de análogos, da terapia adjuvante pós-bariátrica e das novas abordagens endoscópicas — define a fronteira mais estimulante da medicina metabólica contemporânea.

***O paciente obeso grave de 2025 merece um sistema de saúde e uma equipe multidisciplinar capazes de oferecer o tratamento certo, no momento certo e com a combinação certa — e isso exige que o cirurgião bariátrico seja, também, um farmacologista metabólico.***

---

## 9. Referências Bibliográficas

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. [Estudo SELECT]
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. [SURMOUNT-1]
3. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP, et al. Triple Hormone Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023;389(6):514-526.
4. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391(4):323-334. [SYNERGY-NASH]
5. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-437. [SUMMIT]
6. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-651. [STAMPEDE]

7. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic Surgery vs Conventional Medical Treatment in Obese Patients: 5-Year Follow-up. *Lancet*. 2015;386(9997):964-973.
8. Tan YW, Shang M, Davis S, Gananadha S. GLP-1 receptor agonists as an adjunct to bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2025. doi:10.1007/s00423-025-03831-4.
9. Alasmar M, et al. Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists Following Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2025. PMC12928090.
10. Mok J, Adeleke MO, Brown A, et al. Safety and Efficacy of Liraglutide 3.0 mg vs Placebo in Patients with Poor Weight Loss Following Metabolic Surgery: The BARI-OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023;158(10):1003-1011.
11. Dréant A, Blanchard C, Jacobi D. Adjuvant GLP-1 Receptor Agonist Therapy for Suboptimal Weight Loss After Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2024. doi:10.1007/s11695-024-07127-2.
12. ASMBS 2025 Annual Scientific Meeting. Head-to-head Study Shows Bariatric Surgery Superior to GLP-1 Drugs for Weight Loss (NYU Langone Health). Presented June 17, 2025.
13. Steinberg A, et al. One in Seven Bariatric Surgery Patients Turn to New Weight Loss Drugs. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Published August 2025.
14. El-Hajj M, Tawk C, et al. Triple Agonism Based Therapies for Obesity. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2025. doi:10.1007/s12170-025-00770-z.
15. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. [SURPASS-2]
16. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. [STEP 1]
17. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. [STEP 8]
18. Hartman ML, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1, and Glucagon Receptor Agonist, for People with Type 2 Diabetes: a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Trial. *Lancet*. 2023;402(10401):529-544.
19. Loomba R, et al. Triple Hormone Receptor Agonist Retatrutide for MASH with Liver Fibrosis: a Randomized Phase 2a Trial. *Nature Medicine*. 2024;30:2037-2048.
20. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-877.
21. American Society of Anesthesiologists (ASA). Guidance on the Perioperative Management of GLP-1 Receptor Agonists. Updated 2024.
22. Gallwitz B. Clinical Perspectives on the Use of the GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide for T2D and Obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13:1004044.
23. Wilding J, et al. What is the Pipeline for Future Medications for Obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2025. PMC11971045.
24. Abdallah H, Hadi-Klink W, Derienne J, et al. Interest in Treatment with GLP-1RA for Weight Regain After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2025. PMC12540538.
25. Patel SY, et al. Body Composition Changes After Bariatric Surgery or Treatment With GLP-1 Receptor Agonists. *JAMA Network Open*. 2025. PMC12789952.