

Semaglutida e Ganho ponderal

Semaglutide and Weight Gain

Felipe Passareli Diniz¹

Enzo Fernandes Andriola¹

Felipe Meira de Oliveira¹

Leticia Vieira¹

Matheus Nogueira de Carvalho¹

Natália Honda¹

Vitor Serra Barroso¹

Livia Helene da Costa Rabelo¹

Beatriz Estrella Souza¹

Resumo

A introdução da semaglutida representou um avanço significativo no manejo clínico da obesidade. Contudo, a descontinuação frequente da terapia restabelece vias contra regulatórias que culminam em uma rápida recuperação ponderal, tornando essencial a elucidação de seus mecanismos fisiopatológicos, de suas repercussões na composição corporal e das estratégias multimodais requeridas para sua mitigação. Os resultados evidenciam que a suspensão do fármaco induz ao ganho médio de 60% a 70% do peso eliminado em um período de doze meses, com a concomitante reversão dos benefícios na pressão arterial e nos valores glicêmicos e lipídicos. Esse fenômeno vai além do ganho de peso, ele provoca uma recomposição assimétrica do corpo, na qual a lipogênese acelerada sobrepõe a lenta recuperação musculoesquelética. Reitera-se que o rebote ponderal reflete a natureza crônica e recidivante da patologia e não a falha da força de vontade do paciente, sendo impulsionado pelo aumento da sinalização orexígena e pela persistente supressão do gasto energético basal, o que exacerba o risco de obesidade sarcopênica. Portanto, conclui-se a necessidade de transitar de modelos de prescrição episódicos para um paradigma de cuidado prolongado ou vitalício. Ademais, nos cenários de interrupção inevitável, torna-se mandatória a instituição de protocolos estruturados de transição baseados no desmame gradual da dose combinados ao treinamento de força progressivo e à otimização da ingestão proteica, muito embora a consolidação dessas diretrizes ainda demande ensaios clínicos

¹Centro Universitário de Brasília, UniCEUB – Brasília – Distrito Federal – Brasil.

randomizados futuros de longo prazo, visto que a literatura vigente exhibe limitações metodológicas e seguimentos restritos a intervalos de 12 a 52 semanas.

Palavras-Chave: Semaglutida; Ganho de Peso; Obesidade.

Abstract

The introduction of semaglutide represented a significant advance in the clinical management of obesity. However, the frequent discontinuation of therapy reactivates counterregulatory pathways that culminate in rapid weight regain, making it essential to elucidate its pathophysiological mechanisms, its effects on body composition, and the multimodal strategies required to mitigate this phenomenon. The findings indicate that discontinuation of the drug leads to the regain of an average of 60% to 70% of the weight lost within a twelve-month period, accompanied by a concomitant reversal of improvements in blood pressure and glycemic and lipid parameters. This phenomenon extends beyond weight regain, resulting in an asymmetric body recomposition in which accelerated lipogenesis outpaces the slower recovery of musculoskeletal tissue. It should be emphasized that weight rebound reflects the chronic and relapsing nature of the disease rather than a failure of the patient's willpower. It is driven by increased orexigenic signaling and persistent suppression of basal energy expenditure, thereby exacerbating the risk of sarcopenic obesity. Therefore, there is a need to transition from episodic prescribing models to a paradigm of prolonged or lifelong care. Furthermore, in situations where treatment discontinuation is unavoidable, the implementation of structured transition protocols based on gradual dose tapering, combined with progressive resistance training and optimization of protein intake, becomes imperative. Nevertheless, the consolidation of these guidelines still requires future long-term randomized clinical trials, as the current literature presents methodological limitations and followup periods restricted to 12 to 52 weeks.

Keywords: Semaglutide; Weight Gain; Obesity.

1 Introdução

A obesidade é uma patologia crônica e multifatorial que exige manejo contínuo. A introdução dos agonistas do receptor do GLP-1, como a semaglutida, revolucionou o tratamento da doença ao promover expressiva perda ponderal e melhora cardiometabólica. Entretanto, o alto custo, os efeitos adversos e a falsa percepção de "alta médica" frequentemente levam à interrupção do uso da medicação. Ensaios clínicos demonstram que a suspensão da droga desencadeia um rápido reganho de peso e a reversão dos benefícios adquiridos, refletindo uma agressiva resposta neuroendócrina compensatória que envolve vias hipotalâmicas, microbiota intestinal e redução do metabolismo basal. Além do ganho absoluto, o rebote levanta preocupações críticas sobre a composição corporal (body habitus), pois costuma ser desproporcionalmente composto por tecido adiposo, elevando o risco de obesidade sarcopênica. Para mitigar esse efeito, a transição pós-tratamento exige intervenções multimodais estruturadas.

2 Objetivo

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo elucidar as vias fisiopatológicas subjacentes ao reganho ponderal pós-suspensão da semaglutida e suas repercussões na composição corporal, além de analisar sistematicamente as evidências científicas

sobre as intervenções dietéticas, comportamentais e de treinamento físico necessárias para a prevenção do rebote metabólico, visando a manutenção da massa magra e dos resultados clínicos em longo prazo.

3 Metodologia

Foi conduzida uma revisão bibliográfica, na qual foram selecionados artigos na base de dados do PubMed, publicados em língua inglesa nos últimos 5 anos. Foram utilizados os seguintes descritores: "Semaglutide"[Mesh] e semaglutide[tiab] para recuperar publicações relacionadas ao medicamento, incluindo artigos indexados e estudos recentes ainda não catalogados pelo MeSH. Para identificar o desfecho de interesse, empregaram-se os termos livres "weight regain"[tiab] e "weight rebound"[tiab], amplamente utilizados na literatura para descrever o reganho de peso após intervenções para obesidade. Por fim, foram incluídos os descritores "Weight Maintenance"[Mesh], "Exercise"[Mesh], "Motor Activity"[Mesh], "Life Style"[Mesh], "Diet"[Mesh], "Behavior Therapy"[Mesh] e "Anti-Obesity Agents"[Mesh], além dos termos livres maintenance[tiab] e prevention[tiab], visando contemplar estratégias de manutenção da perda ponderal, intervenções comportamentais, atividade física, modificações dietéticas e abordagens farmacológicas destinadas à prevenção da recuperação ponderal após o tratamento com semaglutida. Foram incluídos estudos originais realizados em seres humanos que abordassem o uso da semaglutida e sua relação com a manutenção da perda de peso ou a prevenção da recuperação ponderal após o tratamento. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coortes, caso-controle e estudos transversais), bem como revisões sistemáticas e metanálises relevantes para contextualização das evidências. Foram excluídos trabalhos que não forneciam acesso ao texto completo ou que não atendem aos critérios de inclusão

4 Resultados e Discussão

A análise das evidências revela que a descontinuação da semaglutida e de outras terapias baseadas em incretinas resulta em um rápido e expressivo reganho ponderal, invariavelmente acompanhado pela deterioração dos benefícios cardiometabólicos previamente alcançados [2, 9, 12]. O estudo STEP 1 extension demonstrou que, após 52 semanas de suspensão da semaglutida, os participantes recuperaram dois terços do peso perdido, com reversão concomitante das melhorias em pressão arterial, perfil lipídico e controle glicêmico [2]. Dados de redes de saúde federadas confirmam trajetórias ascendentes de peso logo após a última prescrição de semaglutida ou tirzepatida [1]. Metanálises recentes quantificam esse fenômeno: após a descontinuação de agonistas do receptor GLP-1, observa-se reganho médio de 60-70% do peso perdido em um período de 12 meses [6, 9]. Esse rebote não se restringe ao aumento do peso absoluto, mas é intrinsecamente marcado por uma recuperação assimétrica da composição corporal [8, 14]. A restauração do tecido adiposo ocorre de maneira consideravelmente mais acelerada e eficiente do que a recuperação da massa isenta de gordura, predispondo o indivíduo a um fenótipo pós-tratamento de maior adiposidade relativa e menor reserva muscular [8, 12].

Uma revisão sistemática específica sobre a alteração do *body habitus* após descontinuação de GLP-1 RAs confirma essa modificação desfavorável na composição corporal [14]. Estudos mecanísticos em modelos animais revelam adaptações metabólicas dependentes do tempo de

tratamento, com alterações na regulação do apetite e no metabolismo energético que persistem após a suspensão [7].

Em humanos, investigações sobre o ganho ponderal em mulheres identificaram associações com alterações na microbiota intestinal, no metabolismo de ácidos biliares e na sinalização do sistema nervoso central [13]. A manutenção do peso após a suspensão medicamentosa é improvável sem intervenções rigorosas [3, 11]. Entretanto, existem registros de consolidação parcial de resultados em contextos específicos: mulheres com síndrome dos ovários policísticos tratadas com metformina concomitante demonstraram manutenção relativa do peso em seguimento de 2 anos após a suspensão da semaglutida [5]. Estratégias multimodais englobando treinamento de força contínuo, aumento qualitativo da ingestão proteica e modificações comportamentais estruturadas são enfatizadas como essenciais para mitigar o ganho [3, 8, 11].

O fenômeno do ganho ponderal após a interrupção da semaglutida deve ser interpretado clinicamente como a recorrência biológica de uma doença crônica e recidivante, e não como uma falha terapêutica da molécula ou um déficit comportamental do paciente [12]. A obesidade é caracterizada por mecanismos compensatórios robustos que defendem o peso corporal elevado através de múltiplas vias neuroendócrinas [4, 12]. A suspensão da modulação incretínica exógena desmascara respostas contra regulatórias fisiológicas vigorosas, caracterizadas pelo aumento da sinalização orexígena e pela redução dos sinais de saciedade [4, 12].

Concomitantemente, o gasto energético permanece suprimido em relação ao peso corporal reduzido, criando um ambiente metabólico perfeitamente ajustado para a rápida reposição dos estoques energéticos [7, 12]. Essa biologia da recuperação de peso agrava-se pela incompatibilidade temporal na restauração da composição corporal [12]. A rápida expansão do tecido adiposo frente à lenta recuperação do músculo esquelético culmina em risco aumentado de obesidade sarcopênica [8, 12]. Essa condição é de risco superlativo em indivíduos idosos, nos quais a diminuição da reserva funcional muscular amplifica a resistência à insulina, acelera o desenvolvimento de fragilidade e precipita o declínio da mobilidade [8, 12]. A perda de massa magra durante o tratamento com GLP-1 RAs, quando não contrabalançada por intervenções específicas, estabelece um ponto de partida desfavorável para o período pós-descontinuação [8].

Os efeitos metabólicos da semaglutida transcendem a simples perda ponderal numérica, incluindo melhorias na sensibilidade à insulina, redução da esteatose hepática e modulação do perfil inflamatório [10]. A reversão desses benefícios após a suspensão representa um rebote metabólico abrangente, com implicações cardiovasculares e metabólicas que justificam a caracterização da obesidade como condição que requer manejo contínuo [2, 9].

Em decorrência dessas evidências, a abordagem da obesidade prescinde de modelos episódicos de prescrição, exigindo uma reestruturação para um paradigma de tratamento prolongado ou vitalício [2, 12]. Nos cenários clínicos em que a descontinuação da medicação é inevitável ou imposta por barreiras de acesso, custo ou tolerabilidade, torna-se imperativa a formulação de protocolos estruturados de transição [12]. Estratégias propostas incluem redução gradual de dose, espaçamento progressivo entre aplicações e, fundamentalmente, intensificação concomitante de intervenções não-farmacológicas [12]. Estas intervenções de transição devem obrigatoriamente priorizar a preservação da massa magra por meio do treinamento de resistência

progressiva, otimização da ingestão proteica e implementação de modificações dietéticas sustentáveis [8, 11].

O acompanhamento longitudinal estruturado, com monitoramento regular da composição corporal e não apenas do peso total, emerge como componente crítico do cuidado pós-tratamento [8, 10]. A falha na manutenção dos resultados em longo prazo reflete as deficiências de uma estrutura de saúde que frequentemente negligencia o acompanhamento contínuo de uma patologia desenhada pela biologia evolutiva para defender estoques energéticos [12]. O reconhecimento da obesidade como doença crônica recidivante deve informar tanto as expectativas clínicas quanto às políticas de cobertura e acesso a tratamentos de manutenção [12].

Apesar dos achados robustos que fundamentam a resposta fisiológica à descontinuação de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs), a literatura atual apresenta limitações metodológicas que exigem uma interpretação cautelosa [9]. Observa-se uma considerável heterogeneidade nos dados das metanálises disponíveis, decorrente de variações substanciais no delineamento dos ensaios clínicos, nas dosagens administradas, no tempo de exposição prévia ao fármaco e, de forma particular, na duração do seguimento pós-tratamento [6, 9].

Grande parte das investigações restringe o período de observação a intervalos de 12 a 52 semanas após a suspensão da terapia, o que limita a compreensão definitiva sobre as trajetórias ponderais a longo prazo e mascara o impacto crônico e cumulativo do reganho ponderal assimétrico na composição corporal e na reserva de massa magra [2, 9, 12]. Adicionalmente, a ausência de controle rigoroso sobre variáveis de confusão, como a quantificação exata da adesão a intervenções dietéticas e aos níveis de treinamento físico durante a fase sem a medicação, compromete a avaliação do impacto isolado da retirada do análogo [2, 9]. Outra lacuna crítica reside na escassez de ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para testar a viabilidade e a eficácia de estratégias ativas de manutenção [12]. Historicamente, a literatura tem concentrado esforços na eficácia primária da indução do emagrecimento, relegando o período de descontinuação a uma avaliação secundária e puramente observacional, o que resulta em uma profunda carência de evidências sólidas sobre abordagens de desmame [9, 12].

5 Conclusão

Diante desse panorama, perspectivas futuras de pesquisa devem priorizar a formulação e a validação de protocolos clínicos estruturados especificamente para a fase de transição terapêutica. É imperativa a condução de estudos longitudinais desenhados para investigar táticas de redução gradual de dose (tapering), o espaçamento progressivo entre as administrações e a eficácia do uso sequencial ou combinado de adjuvantes farmacológicos na mitigação aguda do rebote metabólico. De modo complementar, faz-se necessária a investigação rigorosa do impacto de programas padronizados de treinamento físico resistido e otimização nutricional atuando como uma ponte durante a suspensão do fármaco, com o escopo primário de assegurar a preservação da massa isenta de gordura e bloquear a transição fenotípica para a obesidade sarcopênica. O preenchimento dessas lacunas investigativas permitirá que o manejo clínico da obesidade evolua de intervenções episódicas de redução de peso para um modelo contínuo e sustentável de preservação da saúde metabólica e funcional.

Referências

1. Murugadoss K, Varma G, Venkatakrishnan AJ, Gibson CM, Soundararajan V. Weight trajectories after last tirzepatide or semaglutide prescription across a federated health network. *Biol Methods Protoc.* 2026;11(1):bpag020. doi:[10.1093/biomethods/bpag020](https://doi.org/10.1093/biomethods/bpag020) PubMed PMID: 42163990; PubMed Central PMCID: PMC13186195.
2. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* agosto de 2022;24(8):1553–64. doi:[10.1111/dom.14725](https://doi.org/10.1111/dom.14725) PubMed PMID: 35441470; PubMed Central PMCID: PMC9542252.
3. Quarenghi M, Capelli S, Galligani G, Giana A, Preatoni G, Turri Quarenghi R. Weight Regain After Liraglutide, Semaglutide or Tirzepatide Interruption: A Narrative Review of Randomized Studies. *J Clin Med.* 28 de maio de 2025;14(11):3791. doi:[10.3390/jcm14113791](https://doi.org/10.3390/jcm14113791) PubMed PMID: 40507553; PubMed Central PMCID: PMC12155999.
4. Quimbayo-Cifuentes AF. Weight Regain After GLP-1-Based Therapy Discontinuation: Failure, Physiology, or Follow-Up Gap. *Cureus.* fevereiro de 2026;18(2):e104259. doi:[10.7759/cureus.104259](https://doi.org/10.7759/cureus.104259) PubMed PMID: 41909366; PubMed Central PMCID: PMC13031337.
5. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther.* junho de 2021;38(6):2821–39. doi:[10.1007/s12325-021-01710-0](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0) PubMed PMID: 33977495; PubMed Central PMCID: PMC8189979.
6. Jensterle M, Ferjan S, Janez A. The maintenance of long-term weight loss after semaglutide withdrawal in obese women with PCOS treated with metformin: a 2-year observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1366940. doi:[10.3389/fendo.2024.1366940](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1366940) PubMed PMID: 38665260; PubMed Central PMCID: PMC11043580.
7. Kolli RT, Aoutla S, Jyothi N, Mohamed Kalifa MRH, Raju A, Cheenikkal Muralidharan K. Rebound or Retention: A Meta-Analysis of Weight Regain After the Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists and Other Anti-obesity Drugs. *Cureus.* outubro de 2025;17(10):e94926. doi:[10.7759/cureus.94926](https://doi.org/10.7759/cureus.94926) PubMed PMID: 41116804; PubMed Central PMCID: PMC12535773.
8. Shah H, Ayala JE. Prolonged Semaglutide Treatment Reveals Stage-Dependent Changes to Feeding Behavior and Metabolic Adaptations in Male Mice. *Diabetes.* 20 de janeiro de 2026;75(2):288–300. doi:[10.2337/db25-0678](https://doi.org/10.2337/db25-0678) PubMed PMID: 41329075; PubMed Central PMCID: PMC12823338.
9. Wang N, Guo H, Song L, Wang J, Hu S, Wang M, et al. Post-semaglutide weight regain in females with obesity: Associations with gut microbiota, bile acid metabolism, and central

nervous system. *Diabetes Obes Metab.* maio de 2026;28(5):3903–16. doi:[10.1111/dom.70571](https://doi.org/10.1111/dom.70571) PubMed PMID: 41705640.

10. Bosomworth NJ. New drugs for weight loss: Why change in body composition matters and why nutrition and exercise remain paramount. *Can Fam Physician.* 2025;71(11– 12):705–14. doi:[10.46747/cfp.711112705](https://doi.org/10.46747/cfp.711112705) PubMed PMID: 41285626; PubMed Central PMCID: PMC12668427.

11. Tzang CC, Wu PH, Luo CA, Chen ZT, Lee YT, Huang ES, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* dezembro de 2025;90:103680. doi:[10.1016/j.eclinm.2025.103680](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103680) PubMed PMID: 41399474; PubMed Central PMCID: PMC12702299.

12. Sokary S, Bawadi H. Exploring beyond numeric weight loss: The metabolic effects of semaglutide. *Clin Nutr ESPEN.* junho de 2025;67:435–40. doi:[10.1016/j.clnesp.2025.03.010](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.03.010) PubMed PMID: 40107359.

13. Carris NW, Wallace S, DuCoin CG, Mhaskar R, Stern M, Bunnell B. Discontinuing semaglutide after weight loss: strategy for weight maintenance and a possible new side effect. *Can J Physiol Pharmacol.* 1º de junho de 2024;102(6):391–5. doi:[10.1139/cjpp-2023-0464](https://doi.org/10.1139/cjpp-2023-0464) PubMed PMID: 38587178.

14. Berg S, Stickle H, Rose SJ, Nemec EC. Discontinuing glucagon-like peptide-1 receptor agonists and body habitus: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* agosto de 2025;26(8):e13929. doi:[10.1111/obr.13929](https://doi.org/10.1111/obr.13929) PubMed PMID: 40186344.