REVISTA ERR01 ISSN: 2595-1378

EFEITOS NEUROMETABÓLICOS DOS AGONISTAS DE GLP-1

NEUROMETABOLIC EFFECTS OF GLP-1 AGONISTS

EFECTOS NEUROMETABÓLICOS DE LOS AGONISTAS DEL GLP-1

https://doi.org/10.56238/ERR01v10n6-010

Kevin Óliver Dino
Estudante de Medicina
Instituição: Universidad Central del Paraguay - Ciudad del Este
E-mail: kevindino716@gmail.com
Orcid: 0000-0001-6119-2390

Simone Carvalhaes de Miranda
Bacharelado em Advocacia, Estudante de Medicina
Instituição: Universidade Estacio de Sá, Universidad Central del Paraguay - Ciudad del Este
E-mail: Scmiranda.med@gmail.com
Orcid: 0009-0008-0280-5482

Rafael Mendes de Freitas
Bacharelado de Administração, Estudante de Medicina
Instituição: Centro Universitário Claretiano - Rio Claro, Universidad Central del Paraguay - Ciudad del Este
E-mail: mendes.rafa10@gmail.com
Orcid: 0009-0004-6546-8330

Izaura Araújo de Carvalho Nascimento
Estudante de Medicina
Instituição: Universidad Central del Paraguay - Ciudad del Este
E-mail: Izaura.adm@gmail.com
Orcid: 0009-0003-7621-9404

Davi Tiago Pires
Estudante de Medicina
Instituição: Universidad Central del Paraguay - Ciudad del Este
E-mail: dvtiagopires@gmail.com
Orcid: 0009-0004-5937-4418

Giorge Fellipe Araújo Lopes
Estudante de Medicina
Instituição: Universidad Central del Paraguay - Ciudad del Este
E-mail: fe.araujolp@gmail.com
Orcid: 0009-0006-3963-5988

RESUMO
Os agonistas de GLP-1 são amplamente conhecidos pelo seu uso em contextos de obesidade, emagrecimento e diabetes com seu mecanismo conhecido de secreção de insulina em células β-pancreáticas e regulação do apetite. Entretanto, evidências recentes não apontam apenas um benefício metabólico em tecidos periféricos, mas também a nível do sistema nervoso central com possíveis usos para enfermidades neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, como igualmente para transtornos de abuso de substâncias. Além dos efeitos em núcleos de saciedade no tecido nervoso, os agonistas de GLP-1 também promovem fatores neurotróficos, aumento de vias indutoras de memória, menor neuroinflamação, modulação de sistemas dopaminérgicos, maior controle inibitório, menor acúmulo de α-sinucleína e placas beta-amiloides. Evidências in vitro, modelos animais e estudos clínicos são abordados na presente revisão. Estudos clínicos também estão sendo conduzidos no momento para avaliar tais possíveis benefícios. Portanto, podemos concluir que a evidência atual sugere uma abordagem terapêutica promissora para condições neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, expandindo cada vez mais o papel dos agonistas de GLP-1 na área médica.

Palavras-chave: Neurologia. Cérebro. Resistência à Insulina. Metabolismo. Semaglutida.

ABSTRACT
GLP-1 agonists are widely known for their use in contexts of obesity, weight loss, and diabetes, with their known mechanism of insulin secretion in pancreatic β-cells and appetite regulation. However, recent evidence points not only to a metabolic benefit in peripheral tissues but also at the level of the central nervous system with possible uses for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as for substance abuse disorders. In addition to effects on satiety centers in nervous tissue, GLP-1 agonists also promote neurotrophic factors, increased memory-inducing pathways, reduced neuroinflammation, modulation of dopaminergic systems, increased inhibitory control, and reduced accumulation of α-synuclein and beta-amyloid plaques. In vitro evidence, animal models, and clinical studies are addressed in this review. Clinical studies are also currently underway to evaluate these potential benefits. Therefore, we can conclude that current evidence suggests a promising therapeutic approach for neurodegenerative and neuropsychiatric conditions, further expanding the role of GLP-1 agonists in the medical field.

Keywords: Neurology. Brain. Insulin Resistance. Metabolism. Semaglutide.

RESUMEN
Los agonistas del GLP-1 son ampliamente conocidos por su uso en la obesidad, la pérdida de peso y la diabetes, debido a su mecanismo conocido de secreción de insulina en las células β pancreáticas y la regulación del apetito. Sin embargo, evidencia reciente apunta no solo a un beneficio metabólico en los tejidos periféricos, sino también a nivel del sistema nervioso central, con posibles usos para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, así como para los trastornos por consumo de sustancias. Además de sus efectos sobre los núcleos de la saciedad en el tejido nervioso, los agonistas del GLP-1 también promueven factores neurotróficos, aumentan las vías inductoras de la memoria, reducen la neuroinflamación, modulan los sistemas dopaminérgicos, incrementan el control inhibitorio y disminuyen la acumulación de placas de α-sinucleína y β-amiloide. En esta revisión se analizan la evidencia in vitro, los modelos animales y los estudios clínicos. Actualmente se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar estos posibles beneficios. Por lo tanto, podemos concluir que la evidencia actual sugiere un enfoque terapéutico prometedor para las afecciones neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, lo que amplía cada vez más el papel de los agonistas del GLP-1 en el campo médico.

Palabras clave: Neurología. Cerebro. Resistencia a la Insulina. Metabolismo. Semaglutida.

ISSN: 2595-1378

1 INTRODUÇÃO

Os agonistas de GLP-1 foram desenvolvidos com a intenção de melhorar quadros clínicos da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). O seu mecanismo de ação envolve tecidos periféricos, como o pâncreas e tecidos centrais, como o cérebro. Porém, tais medicamentos destacam-se também por efeitos neuroprotetores observados em diversos modelos animais, in vitro e in vivo sugerindo a ideia de serem aplicados em transtornos neurodegenerativos e neuropsiquiátricos [1], [2].

O mecanismo periférico conhecido envolve a união ao receptor de GLP-1 que ativa cascadas da adenilato ciclasa, AMP cíclico (AMPc) e proteínas quinases, ocasionando na liberação de vesículas com insulina nas células β-pancreáticas. Igualmente, a ativação de proteínas de troca ativadas por AMPc, que bloqueiam canais de potássio dependentes de ATP e a estimulação de fatores de crescimento promovem um melhor funcionamento do tecido pancreático [3].

Se sabe que a DM2 tem como principal resultado metabólico a resistência à insulina que é gerada por diversos mecanismos, como aumento de lipídeos intracelulares levando à disfunção do receptor de insulina, impedindo a translocação de transportadores GLUT4 à membrana celular impedindo a captação de glicose. A partir dessa alteração a nível celular, a resistência à insulina pode ter manifestações centrais em seus receptores no sistema nervoso central (SNC) [4].

De maneira contra intuitiva, o SNC não necessita de receptores de insulina para captar glicose, mas estes receptores apresentam uma função relacionada à neuroplasticidade, portanto, a insulina trabalha como um fator de crescimento no SNC. Com sua alteração, isso predispõe ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O uso dos agonistas de GLP-1 atua também como fatores de crescimento, indicando que eles podem contrabalançar a falta da ação da insulina [5], [6], [7].

Inicialmente, foram apresentados resultados de melhora em níveis de HBA1c até 1.5% quando a semaglutida foi adicionada em indivíduos que utilizavam insulina em comparação ao placebo (somente insulina) em 26 semanas em 111 centros distribuídos por 9 países, com 731 participantes em 2019. Paralelamente, apresentaram perda de peso de até 3.7kg e melhora de outros marcadores para o prognóstico da DM2 como perfil lipídico em jejum e melhor prognóstico clínico de insuficiência cardíaca pela classificação NYHA. [8], [9], [10].

Contudo, seus efeitos para a remissão sintomática do DM2 não são os únicos efeitos, pois há distribuição de receptores GLP-1 em distintas regiões, com função proeminente onde há maior densidade de receptores que se encontram no núcleo arqueado do hipotálamo, núcleo do trato solitário (o que poderia explicar os efeitos adversos nauseosos) e órgãos circumventriculares; assim modulando o apetite para haver mais saciedade no organismo [11].

Outras regiões envolvidas no sistema de recompensa contêm receptores para os agonistas, apontando um potencial em abusos de substâncias, que são extremamente associados com disfunções

ISSN: 2595-1378

nessas áreas. Igualmente, parecem reduzir neuroinflamação, uma característica de doenças neurodegenerativas, e proteção neuronal em indivíduos com síndromes metabólicos preexistentes. A combinação de áreas encefálicas com a barreira hematoencefálica mais permeável, como a área postrema e o órgão subfornical; e a sinalização indireta vindas de aferências vagais, tendo relação ao eixo intestino-cérebro facilitam estes fenômenos. [1], [2], [7], [12], [13].

Na doença de Parkinson, os efeitos de tais medicamentos podem ser promissores, doença caracterizada pela degeneração progressiva da perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta, tendo relação à disfunção mitocondrial, resistência insulínica e neuroinflamação contínua [7], [12], [14].

Os agonistas GLP-1 mostraram efeitos neuroprotetores consistentes. Redução da inflamação microglial, diminuição do estresse oxidativo, preservação da função mitocondrial, processos de autofagia celular e redução da deposição de α-sinucleína nos neurônios dopaminérgicos. Tais mecanismos favoreceram a manutenção da integridade neuronal e a melhora da função motora e cognitiva em modelos animais e em ensaios clínicos iniciais [15], [16].

Igualmente, a doença de Alzheimer é outra doença neurodegenerativa com possível foco de tratamento com o uso de agonistas de GLP-1 devido ao aumento significativo na frequência da doença de alzheimer, que segundo a Organização Mundial da Saúde, afeta cerca de 55 milhões de pessoas no mundo atualmente, com projeção de alcançar 78 milhões até 2030. Seus fatores de risco modificáveis, como DM2 e a obesidade, aumentam o risco de desenvolver Alzheimer. Como já mencionado, a resistência à insulina no cérebro causa disfunções neuronais. Também há inflamação e aumento de proteínas beta-amiloides no SNC nos casos de Alzheimer. [17], [18].

Ademais de doenças neurodegenerativas, transtornos de adicção parecem ser um alvo de tratamento. Envolvem tabagismo, alcoolismo e uso de outras substâncias de maneira disfuncional ao indivíduo. Nessa situação, há uma desregulação dos circuitos de recompensa no cérebro, como a área tegmental ventral, núcleo accumbens e menor controle inibitório cortical. Igualmente, há neuroinflamação no núcleo accumbens e córtex pré-frontal. Profissionais da saúde relatam que com o uso de agonistas de GLP-1, sobretudo com a semaglutida, ocorre espontaneamente a cessação do hábito de fumar [2], [12], [13], [20].

Assim, a meta principal deste artigo foi verificar se os agonistas de GLP-1 estam ligados a uma diminuição no risco de diagnóstico inicial e remissão de sintomas das doenças neurológicas e psiquiátricas em pacientes com DM2. Para isso, foi necessário: comparar a taxa das enfermidades entre aqueles que utilizam os fármacos e aqueles que tomam outros fármacos antidiabéticos, analisar se essa relação se sustenta em diferentes subgrupos, levando em conta aspectos como obesidade, sexo e idade,

e investigar possíveis mecanismos moleculares e celulares que contribuem para a proteção neurológica de distintas maneiras [17], [21], [22].

2 MÉTODOS

A presente revisão buscou referências em distintas bases bibliográficas. As bases incluídas foram MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane's CENTRAL, Web of Science, Google Acadêmico e LILACS. Igualmente buscamos ensaios clínicos ainda sendo conduzidos no ClinicalTrials.gov para identificar conhecimentos ainda não publicados. Também, algumas referências de trabalhos de conclusão de curso foram incluídas. Não houve restrição para a língua do artigo, nem sua data publicada, apesar de termos dado preferência para publicações mais atualizadas.

3 RESULTADOS

Os efeitos neurometabólicos dos agonistas de GLP-1 estão sendo pesquisados além dos efeitos de saciedade a favor do diabetes e obesidade. Pesquisas parecem identificar efeitos a favor de diminuir o risco do desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson.

No Parkinson, o uso da semaglutida ainda tem um resultado esperado em futuros estudos (NCT03659682), apesar de já existirem evidências em modelos animais que utilizam outros agonistas de GLP-1, como a exenatida. As evidências in vitro e em modelos animais demonstram uma ativação de células da glia, reduzindo inflamação do tecido nervoso e sua degeneração, com menor liberação de mediadores inflamatórios TNF-α e IL-1β quanto maior a concentração dos agonistas de GLP-1, nesse caso, a liraglutida [23], [24].

De modo similar, a semaglutida aumenta a expressão de fatores neurotróficos como o fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF), fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF) e reduzindo o acúmulo de α-sinucleína, fortalecendo a atuação neuroprotetora em neurônios dopaminérgicos [15].

Juntamente, houve ação anti-inflamatória neuronal, resistência contra toxinas como 6-hidroxidopamina e 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina e aumento da expressão da tirosina hidroxilase, marcador da integridade dopaminérgica [15].

Uma revisão avaliou estudos em humanos, reunindo 104 pacientes e observaram uma diferença estatisticamente significativa com o uso de exenatida na escala unificada de classificação da doença de Parkinson, porém não chega a um nível relevante de melhora clínica em manifestações motoras [14].

Na doença de Alzheimer, um estudo de grande impacto foi realizado com base em dados de registros eletrônicos de saúde de mais de um milhão de pacientes estadunidenses, tendo os dados coletados entre dezembro de 2017 e maio de 2021, através de vários ensaios clínicos, com

acompanhamentos de pacientes variando até 3 anos. Foi feita a comparação do tempo de diagnóstico da doença de Alzheimer entre diabéticos tipo 2 utilizando insulina, metformina, sulfonilureias e agonistas de GLP-1. Foi demonstrado uma menor correlação entre o uso de agonistas de GLP-1 com o diagnóstico da enfermidade, apontando um provável benefício [22].

Os resultados revelaram que o uso da semaglutida estava associado a uma redução significativa entre 40% a 70% no risco de ser diagnosticado pela primeira vez com Alzheimer, com grande diferença observada em comparação à insulina e menor diferença a outros agonistas do GLP-1. Este efeito benéfico ocorreu de forma consistente em homens e mulheres, em várias faixas etárias e em pacientes com ou sem obesidade, além de uma diminuição na necessidade de prescrever medicamentos para tratar Alzheimer, como donepezila e memantina [21], [22].

Tais curvas de incidência da doença de Alzheimer começaram a divergir entre os grupos já nos primeiros 30 dias de tratamento, sugerindo um início imediato do efeito protetor da semaglutida. Esses benefícios podem ser atribuídos tanto à melhoria de fatores de risco que podem ser modificados, como hipertensão, depressão e obesidade, quanto a efeitos diretos no sistema nervoso central, como redução do estresse oxidativo e morte neuronal, conforme evidenciado em pesquisas sobre transcriptômica e proteômica em modelos animais [17].

Ensaios clínicos de fase 2 (ELAD), conduzidos por pesquisadores do Imperial College London, e análises observacionais indicando que pacientes obesos tratados com agonistas de GLP-1 apresentam menor risco de desenvolver Alzheimer e outros tipos de demência. Atualmente, estudos de fase 3 (como o EVOKE e EVOKE Plus) estão em andamento para avaliar a eficácia da semaglutida oral em pacientes com Doença de Alzheimer em estágios iniciais [25].

Além disso, experimentos realizados em camundongos mostraram efeito positivo da semaglutida para funções cognitivas como memória de trabalho, fluência verbal e atenção. Existe menor morte neuronal, menor acúmulo de placas de proteínas beta-amiloide causado pela autofagia e inibição da apoptose, redução de estresse oxidativo e inflamação no hipocampo, área afetada na doença de Alzheimer [22], [26], [27].

Também, a semaglutida ativa a via CREB/BDNF/TrkB, responsável para a consolidação da memória de longo prazo, criando novas conexões sinápticas e favorecendo a sobrevivência neuronal [1], [13].

Do mesmo modo, meta-análises reunidas com estudos clínicos e pré-clínicos em 2025 pela revista Nature evidenciam a possibilidade do uso dos agonistas de GLP-1 para a redução de transtornos de adicção, como o uso de álcool, nicotina e cannabis [13]. Como já mencionado, o GLP-1 tem ação direta no núcleo arqueado do hipotálamo. Esse núcleo é conhecido por sua comunicação com o núcleo

paraventricular (PVN), com grande regulação do metabolismo, e o núcleo lateral do hipotálamo (LH), responsável por modular o comportamento alimentar [19], [28], [29].

Essa modulação depende de sinais químicos, como a grelina, insulina, leptina e sinapses provenientes do núcleo do trato solitário, além do GLP-1. O GLP-1, pela ativação do núcleo arqueado, atua de maneira similar à população de neurônios que produzem peptídeos como α-MSH e CART, levando a estimulação do PVN e aumentando o tono simpático e, portanto, a pressão arterial média indicando um aumento no metabolismo. Ademais, sua modulação no LH modula o nível de atividade dopaminérgica, que aparenta ser no nível de dopamina fásica que ocorre no uso de drogas por toda a conexão com o núcleo accumbens, área tegmentar ventral e córtex pré frontal medial [30], [31], [32], [33].

A nível molecular, a semaglutida exerceu efeito modulando receptores GLP-1 expressos na área tegmental ventral e núcleo accumbens, restaurando a homeostase entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, tendo efeito no comportamento impulsivo. Ademais, há redução da neuroinflamação nos circuitos corticolímbicas relacionados com o sistema de recompensa. [2], [12], [13].

Os efeitos anti-inflamatórios envolvem liberação de IL-10 promovendo reparação tecidual. Há redução de TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-18 e atividade de caspases-1, reduzindo o nível pró-apoptótico. Igualmente, há diminuição de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio em neurônios e astrócitos [7], [12], [13].

Por outro lado, estudos animais mostraram a redução de recaídas no consumo de álcool em modelos que consumiram álcool por 8 semanas e ficaram privados do consumo por 9 dias, sendo reintroduzidos ao álcool tendo sido injetados a semaglutida. Se aponta uma redução no nível de liberação de dopamina no núcleo accumbens, diminuindo o reforço positivo pelo consumo de álcool [2], [34].

Em humanos, estudos transversais de 2011 e registros nacionais americanos e dinamarqueses de *Kalra et al.* demonstram resultados em relação ao alcoolismo, mas com uma amostragem muito pequena para ser considerada relevante. Ademais, um estudo avaliou o uso de um agonista inverso do receptor de CRB-913 para aumentar a efetividade do uso de agonistas de GLP-1 [2], [34], [35].

Envolvendo nicotina, o uso dos fármacos reduz o comportamento de busca nicotínica em modelos animais, possivelmente atuando no sistema de recompensa dopaminérgico. Registros eletrônicos de saúde nos EUA mostraram que pacientes com DM2 e diagnóstico de transtorno por uso de tabaco tiveram menor frequência de consultas médicas, prescrição de medicamentos e aconselhamento psicológico em relação ao tabagismo, principalmente nos primeiros 30 dias de uso [20].

Ensaios clínicos estão sendo conduzidos para testar o uso da semaglutida e outros agonistas em diversas áreas da psiquiatria e saúde mental, com seu uso para buscar efeitos antidepressivos em indivíduos saudáveis (NCT06363487), onde já foram encontradas remissões de sintomas depressivos

em certas escalas, como a escala de Beck e de Montgomery-Asberg, independente do controle glicêmico [36], [37].

Outros ensaios não concluídos envolvem o uso dos agonistas e a diminuição no uso de cocaína (NCT06691243), álcool (NCT06015893) e nicotina (NCT05530577), como também na redução da morbimortalidade de pacientes esquizofrênicos que chegam a óbito por efeitos adversos de ganho de peso por fármacos antipsicóticos (NCT05333003) [38], [39], [40], [41].

4 DISCUSSÃO

Segundo os dados coletados, o uso de agonistas de GLP-1 necessita de mais evidências para serem recomendados a pacientes com doenças neurodegenerativas, e não é recomendado o uso de forma profilática. Entretanto, é possível que pacientes obesos e/ou diabéticos tenham uma menor chance de desenvolver doenças neurodegenerativas ao utilizar esses medicamentos, apesar de não existirem grandes estudos longitudinais demonstrando isso de forma clara.

Os diferentes tipos de estudos demonstraram que a semaglutida pareceu reduzir o número de incidências de abuso de substâncias, mas nos vícios já estabelecidos houve uma diferença não clinicamente relevante a favor da intervenção em comparação ao placebo ou outros medicamentos diabéticos, ou seja, pouco efeito na prevalência.

A provável suposição para isso é que com os mecanismos de busca de recompensas menos ativados com a saciedade cheia, não faria sentido o indivíduo buscar substâncias que levariam a adicção, enquanto em vícios prevalentes na vida de pessoa, ela continuaria buscando-os para satisfazer esses circuitos neuronais já fortalecidos no sistema nervoso.

No entanto, é essencial destacar que grande parte dessa evidência provém de modelos pré-clínicos e de modelos animais que, embora valiosos, são limitados e não reproduzem a complexidade total das enfermidades mencionadas, exigindo validação por meio de estudos clínicos mais robustos com maiores amostras e seguimento mais prolongado.

Não obstante, as evidências atuais são promissoras e apontam para um potencial relevante, abrindo novas perspectivas no uso desses agentes, além do controle metabólico. Outros segmentos de estudo dos agonistas de GLP-1 estão estudando o seu uso em epilepsia, AVC isquêmico e esclerose múltipla; reforçando a ideia da utilidade vasta dos agonistas [13], [42], [43].

5CONCLUSÃO

Isso leva à conclusão de que a semaglutida, além de ser eficaz no manejo do diabetes tipo 2, pode se mostrar uma alternativa promissora na prevenção de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer. Entretanto, é importante enfatizar a necessidade de condução de ensaios clínicos

controlados para validar essas evidências e esclarecer melhor os mecanismos fisiopatológicos envolvidos [17], [22], [44], [45].

Entretanto, devemos colocar nossa atenção na preservação da função sináptica, redução da apoptose neuronal, proteção da integridade da barreira hemoencefálica e modulação do sistema de recompensa.

A atuação em diversas vias neurometabólicas envolvidas em neurodegeneração e comportamentos aditivos demonstram seus efeitos além do controle glicêmico. Novamente, se deve mencionar a necessidade de artigos de larga escala durante um longo prazo, reduzindo o máximo de fatores confundidores possíveis e respondendo especificamente quais pacientes se beneficiariam do uso [46].

AGRADECIMENTOS

Agradecemos profundamente a “Liga Académica de Endocrinología” da “Universidad Central del Paraguay” pelo e apoio e fomento científico; e também pela ajuda do diretor científico de “Liga de Neurología y Neurociéncias” da mesma universidade, Silvio Stafi Filho, pela correção e concepção do projeto.

REFERÊNCIAS

1. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, Holst JJ, Langhans W, Meier JJ, Nauck MA, Perez-Tilve D, Pocai A, Reimann F, Sandoval DA, Schwartz TW, Seeley RJ, Stemmer K, Tang-Christensen M, Woods SC, DiMarchi RD, Tschöp MH. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab. 2019 Dec;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31767182; PMCID: PMC6812410.

2. Klausen MK, Knudsen GM, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Effects of GLP-1 Receptor Agonists in Alcohol Use Disorder. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2025 Mar;136(3):e70004. doi: 10.1111/bcpt.70004. PMID: 39891507; PMCID: PMC11786240.

3. Tamayo-Trujillo R, Ruiz-Pozo VA, Cadena-Ullauri S et al. Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. Frontiers in Nutrition [internet]. 2024;11:1398059. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi: 10.3389/fnuf.2024.1398059

4. Lee SH, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. Diabetes Metab J. 2022;46(1):15-37. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.4093/dmj.2021.0280

5. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. N Engl J Med. 2013;369(6):540-548. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1056/NEJMoa1215740

6. Fadel JR, Reagan LP. Stop signs in hippocampal insulin signaling: the role of insulin resistance in structural, functional and behavioral deficits. Curr Opin Behav Sci. 2016;9:47-54. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1016/j.cobeha.2015.12.004

7. Hölscher C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials: A revolution in the making?. Neuropharmacology. 2024;253:109952. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1016/j.neuropharm.2024.109952

8. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. Diabetes Care. 2019;42(12):2262-2271. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.2337/dc19-0898

9. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, et al. Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. J Am Coll Cardiol. 2024;84(3):247-257. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1016/j.jacc.2024.04.038

10. Tan HC, Dampil OA, Marquez MM. Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2022;37(2):65-72. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.15605/jafes.037.02.14

11. Farkas E, szilvásy-Szabó A, Ruska Y et al. Distribution and ultrastructural localization of the glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) in the rat brain. Brain Structure and Function. 2021;226(1):225-245. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi: 10.1007/s00429-020-02189-1

12. Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. Pharmacol Res. 2022 Dec;186:106550. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106550. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36372278; PMCID: PMC9712272.

13. Sun H, Hao Y, Liu H, Gao F. The immunomodulatory effects of GLP-1 receptor agonists in neurogenerative diseases and ischemic stroke treatment. Front Immunol. 2025 Mar 11;16:1525623. doi: 10.3389/fimmu.2025.1525623. PMID: 40134421; PMCID: PMC11932860.

14. Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J, et al. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD012990. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1002/14651858.CD012990.pub2

15. Vista do ANÁLOGOS DE GLP-1 NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO [Internet]. Unesc.net. 2025 [cited 2025 May 5]. Available from: https://periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/article/view/8576/7094

16. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson’s disease: mechanisms of action. Drug Discov Today. 2016;21(5):802-818.

17. García-Casares N, González-González G, de C, Garzón-Maldonado FJ, Carmen de Rojas-Leal, Gómez MR, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on neurological complications of diabetes. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2023 May 26;24(4):655–72.

18. World Health Organization. Dementia. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 May 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia

19. De Giorgi, R., Ghenciulescu, A., Dziwisz, O. et al. An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cognitive and mental health disorders. Nat. Mental Health 3, 354–373 (2025). [citado 2025 maio 11]. Disponível: https://doi.org/10.1038/s44220-025-00390-x

20. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of Semaglutide With Tobacco Use Disorder in Patients With Type 2 Diabetes. Annals of Internal Medicine. 2024 Jul 30;

21. Yang Y, Song L, Yu L, Zhang J, Zhang B. Transcriptomics and proteomics characterizing the antioxidant mechanisms of semaglutide in diabetic mice with cognitive impairment. International Journal of Molecular Medicine. 2025 Jan 30;55(4).

22. Wang W, Wang Q, Qi X, Gurney M, Perry G, Volkow ND, et al. Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer’s disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. Alzheimer’s & Dementia. 2024 Oct 24;20(12).

23. Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3812. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.3390/ijms25073812

24. Semaglutide and Cognition in Healthy Volunteers (OxSENSE). ClinicalTrials.gov https://clinicaltrials.gov/study/NCT06363487 (2024).

25. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. Pharmaceutical Research [Internet]. 2022 Jun 1;39(6):1233–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650449/

26. Tipa RO, Balan DG, Georgescu MT, Ignat LA, Vacaroiu IA, Georgescu DE, Raducu L, Mihai DA, Chiperi LV, Balcangiu-Stroescu AE. A Systematic Review of Semaglutide's Influence on Cognitive Function in Preclinical Animal Models and Cell-Line Studies. Int J Mol Sci. 2024 May 2;25(9):4972. doi: 10.3390/ijms25094972. PMID: 38732190; PMCID: PMC11084700.

27. Zhang Y, Tang C, He Y, Zhang Y, Li Q, Zhang T, et al. Semaglutide ameliorates Alzheimer's disease and restores oxytocin in APP/PS1 mice and human brain organoid models. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024 Oct 13;180:117540–0.

28. Yonemochi N, Ardianto C, Yang L, et al. Dopaminergic mechanisms in the lateral hypothalamus regulate feeding behavior in association with neuropeptides. Biochem Biophys Res Commun. 2019;519(3):547-552. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1016/j.bbrc.2019.09.037

29. Castro DC, Cole SL, Berridge KC. Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. Front Syst Neurosci. 2015;9:90. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.3389/fnsys.2015.00090

30. Xu XY, Wang JX, Chen JL, et al. GLP-1 in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Promotes Sympathetic Activation and Hypertension. J Neurosci. 2024;44(21):e2032232024. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1523/JNEUROSCI.2032-23.2024

31. Clemmensen C, Finan B, Fischer K, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice. EMBO Mol Med. 2015;7(3):288-298. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.15252/emmm.201404508

32. Tian DR, Li XD, Shi YS, et al. Changes of hypothalamic alpha-MSH and CART peptide expression in diet-induced obese rats. Peptides. 2004;25(12):2147-2153. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1016/j.peptides.2004.08.009

33. Liu D, Zheng X, Hui Y, et al. Lateral hypothalamus orexinergic projection to the medial prefrontal cortex modulates chronic stress-induced anhedonia but not anxiety and despair. Transl Psychiatry. 2024;14(1):149. Published 2024 Mar 16. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1038/s41398-024-02860-9

34. Aranäs C, Edvardsson CE, Shevchouk OT, et al. Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats. EBioMedicine. 2023;93:104642. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1016/j.ebiom.2023.104642

35. Morningstar M, Kolodziej A, Ferreira S, Blumen T, Brake R, Cohen Y. Novel cannabinoid receptor 1 inverse agonist CRB-913 enhances efficacy of tirzepatide, semaglutide, and liraglutidein the diet-induced obesity mouse model. Obesity (Silver Spring). 2023;31(11):2676-2688. [citado 2025 maio 11]. Disponível: doi:10.1002/oby.23902

36. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The Antidepressant Effects of GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2024;32(1):117-127. doi:10.1016/j.jagp.2023.08.010.

37. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2025 Jun 06 - . Identifier NCT06363487, Semaglutide and Cognition in Healthy Volunteers (OxSENSE); 2006 Feb 3 [citado 2025 setembro 11]. Disponível: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06363487?term=NCT06363487&rank=1

38. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2025 Aug 24 - . Identifier NCT06691243, Evaluation Of Semaglutide in Adults With Cocaine Use Disorder With and Without HIV (STAC) [citado 2025 setembro 11]. Dísponivel: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06691243

39. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2025 Aug 01 - . Identifier NCT06015893, Semaglutide Therapy for Alcohol Reduction (STAR; [citado 2025 setembro 11]. Dísponivel: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06015893

40. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2025 Aug 22 - . Identifier NCT05530577, Effects of Semaglutide on Nicotine Intake; [citado 2025 setembro 11]. Dísponivel: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05530577

41. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2024 Mar 05 - . Identifier NCT05333003, Semaglutide in Comorbid Schizophrenia Spectrum Disorder and Obesity (Sema); [citado 2025 setembro 11]. Dísponivel: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05333003?term=semaglutide%20and%20addiction&rank=5

42. Vitória Emily Guimarães do Nascimento. Gislei Frota Aragão . SEMAGLUTIDA: PERSPECTIVA PARA USO EM DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

43. Igor Ferreira Sena. ESTUDO DO EFEITO NEUROPROTETOR DA SEMAGLUTIDA NA OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA HIPERLIPÍDICA

44. McElroy SL, Mori N, Guerdjikova AI, Keck PE Jr. Would glucagon peptide-1 receptor agonists have efficacy in binge eating disorder and bulimia nervosa? A review of the current literature. Med Hypotheses. 2018;110:117-122. doi:10.1016/j.mehy.2017.12.029.

45. Zhang Y, Tang C, He Y, Zhang Y, Li Q, Zhang T, et al. Semaglutide ameliorates Alzheimer's disease and restores oxytocin in APP/PS1 mice and human brain organoid models. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024 Oct 13;180:117540–

46. Guilherme Couto Pimentel Lopes de Freitas. Maria Clara de Holanda Vieira Vasconcelos. Antônia Iva Sampaio Bisneta. Rosaria Luy Oliveira Parra. Maria Eduarda Barroso Pereira. Maria Eduarda Lopes Negreiros. Matheus Bifano Toledo. Gabriel Carneiro Alves. Francisco Expedito Ramos Aguiar Sobrinho. EFEITOS DO USO DE SEMAGLUTIDA COMO OPÇÃO FARMACOLÓGICA PARA O EMAGRECIMENTO EM ADULTOS COM IMC >25 Kg/m²: UMA REVISÃO DE ESCOPO.