

REVISÃO DE LITERATURA IDENTIFICADO

AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1 E NEUROPROTEÇÃO: PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS NAS DOENÇAS NEUROLÓGICAS

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND NEUROPROTECTION: THERAPEUTIC PERSPECTIVES IN NEUROLOGICAL DISEASES

Alba Maria Bomfim de França¹; Lusiana Barros de Sousa², Pietra Marques Pereira Lima², Mayra Freire Oliveira²; Rayanne Raimundo Freitas Santos²; William Alves da Silva Andrade²

1. Docente Afya - Maceió; 2. Acadêmico do curso de medicina da Afya – Maceió,
willianalves861@gmail.com

Eixo Temático: 01

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) são amplamente utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, mas evidências experimentais sugerem efeitos além do controle metabólico, incluindo propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras.

Objetivo: Analisar as evidências disponíveis acerca dos potenciais efeitos neuroprotetores dos agonistas do receptor do GLP-1 nas principais doenças neurológicas, com ênfase nas doenças de Alzheimer, Parkinson e acidente vascular cerebral. **Método:** Foi realizada revisão narrativa da literatura nas bases PubMed/MEDLINE, com busca de estudos publicados até agosto de 2026, utilizando os descritores “glucagon-like peptide-1 receptor agonists”, “neuroprotection”, “Alzheimer disease”, “Parkinson disease” e “stroke”, combinados por operadores booleanos. Foram priorizadas revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos experimentais relevantes. **Resultados:** Estudos pré-clínicos demonstram que os agonistas do receptor do GLP-1 podem reduzir neuroinflamação, estresse oxidativo, apoptose e disfunção mitocondrial, além de favorecer mecanismos relacionados à sobrevivência neuronal. Em modelos experimentais de acidente vascular cerebral e doença de Parkinson, foram observadas reduções do dano neuronal e melhora funcional. Entretanto, os resultados clínicos permanecem heterogêneos. Estudos recentes com exenatida em Parkinson não demonstraram efeito modificador da progressão da doença, enquanto ensaios com liraglutida e semaglutida em Alzheimer não evidenciaram benefício clínico significativo. **Conclusão:** Apesar do forte potencial neuroprotetor demonstrado em modelos experimentais, as evidências clínicas atuais ainda são insuficientes para recomendar os agonistas do receptor do GLP-1 como terapias modificadoras das doenças neurodegenerativas. Estudos futuros deverão esclarecer mecanismos, seleção de pacientes e agentes com maior ação no sistema nervoso central.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Neuroproteção. Doença de Alzheimer. Doença de Parkinson. Acidente Vascular Cerebral.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity, but experimental evidence suggests effects beyond metabolic control, including anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties. **Objective:** To analyze the available evidence regarding the potential neuroprotective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in major neurological diseases, with emphasis on Alzheimer disease, Parkinson disease, and stroke. **Method:** A narrative literature review was conducted in the PubMed/MEDLINE database, including studies published up to August 2026, using the descriptors “glucagon-like peptide-1 receptor agonists”, “neuroprotection”, “Alzheimer disease”, “Parkinson disease”, and “stroke”, combined with Boolean operators. Systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials, and relevant experimental studies were prioritized. **Results:** Preclinical studies demonstrate that glucagon-like peptide-1 receptor agonists may reduce neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial dysfunction, while promoting mechanisms associated with neuronal survival. In experimental models of stroke

and Parkinson disease, reductions in neuronal damage and functional improvement have been observed. However, clinical findings remain heterogeneous. Recent studies of exenatide in Parkinson disease have not demonstrated a disease-modifying effect, whereas trials of liraglutide and semaglutide in Alzheimer disease have not shown significant clinical benefit. **Conclusion:** Despite the strong neuroprotective potential demonstrated in experimental models, current clinical evidence remains insufficient to recommend glucagon-like peptide-1 receptor agonists as disease-modifying therapies for neurodegenerative diseases. Future studies should clarify mechanisms, patient selection, and agents with greater activity in the central nervous system.

Keywords: Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Neuroprotection. Alzheimer Disease. Parkinson Disease. Stroke.

INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) constituem uma classe farmacológica inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e posteriormente incorporada ao manejo da obesidade. O GLP-1 é um hormônio incretínico envolvido na regulação da glicemia, secreção de insulina, secreção de glucagon, esvaziamento gástrico e controle da ingestão alimentar. Além dessas funções metabólicas, a sinalização pelo receptor do GLP-1 apresenta efeitos sobre diferentes tecidos e vias intracelulares relacionadas à inflamação, metabolismo energético e sobrevivência celular.¹

O interesse neurológico nesses fármacos decorre, entre outros fatores, da associação entre alterações metabólicas e doenças do sistema nervoso central. Diabetes mellitus e resistência à insulina estão relacionados a maior risco de comprometimento cognitivo, demência e doenças neurodegenerativas, sugerindo a participação da disfunção metabólica cerebral na fisiopatologia desses processos.² A chamada resistência à insulina cerebral pode contribuir para alterações sinápticas, estresse oxidativo, neuroinflamação e disfunção mitocondrial, mecanismos também implicados na doença de Alzheimer (DA) e na doença de Parkinson (DP).³

Estudos experimentais demonstram que a ativação do receptor do GLP-1 pode produzir efeitos potencialmente neuroprotetores por meio da modulação de vias como PI3K/Akt e cAMP/PKA, redução da ativação microglial, diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio, inibição da apoptose e melhora da função mitocondrial.^{4,5} Esses achados despertaram interesse na possibilidade de reposicionar fármacos originalmente desenvolvidos para doenças metabólicas como potenciais agentes modificadores de doenças neurológicas.

Na DP, estudos pré-clínicos demonstraram preservação de neurônios dopaminérgicos e redução de mecanismos relacionados à neuroinflamação e à disfunção mitocondrial.⁵ Na DA, modelos experimentais sugerem redução da resistência à insulina cerebral, neuroinflamação, alterações relacionadas à proteína tau e acúmulo de beta-amiloide.⁶ No acidente vascular

cerebral (AVC) isquêmico, estudos experimentais também demonstram redução do volume do infarto e melhora do desfecho neurológico, embora a transposição desses resultados para seres humanos ainda seja limitada.⁷

Apesar dos resultados experimentais promissores, os estudos clínicos mais recentes apresentam resultados menos consistentes. Ensaio com exenatida em pacientes com DP não demonstraram efeito significativo sobre a progressão da doença, enquanto estudos com liraglutida e semaglutida em pacientes com DA também não demonstraram benefício clínico suficiente para estabelecer essas terapias como modificadoras da doença.⁸⁻¹⁰ Dessa forma, existe uma importante lacuna entre o potencial neuroprotetor demonstrado experimentalmente e sua confirmação em estudos clínicos.

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre os efeitos neuroprotetores dos agonistas do receptor do GLP-1 nas principais doenças neurológicas, com ênfase nas doenças de Alzheimer, Parkinson e acidente vascular cerebral, discutindo os mecanismos envolvidos e as perspectivas de aplicação clínica.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa, sobre o potencial neuroprotetor dos agonistas do receptor do GLP-1 nas doenças neurológicas. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, considerando publicações disponíveis até agosto de 2026.

Foram utilizados os descritores e termos relacionados: “glucagon-like peptide-1 receptor agonists”, “GLP-1 receptor agonists”, “neuroprotection”, “Alzheimer disease”, “Parkinson disease”, “stroke”, “neuroinflammation” e “neurodegeneration”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Foram priorizados artigos publicados em língua inglesa e estudos com maior relevância metodológica, incluindo revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e estudos experimentais.

Foram incluídos estudos que investigaram mecanismos neuroprotetores, efeitos cognitivos, motores ou cerebrovasculares associados aos agonistas do receptor do GLP-1. Foram excluídos estudos sem relação direta com manifestações neurológicas ou neurodegenerativas e publicações cujo conteúdo não permitisse avaliar os efeitos dos agonistas do receptor do GLP-1 sobre o sistema nervoso. A seleção dos estudos foi realizada por análise de título, resumo e, quando pertinente, texto completo, priorizando evidências clínicas recentes para a síntese dos resultados.

RESULTADOS

A literatura demonstra que os agonistas do receptor do GLP-1 apresentam efeitos potencialmente neuroprotetores por mecanismos que ultrapassam o controle glicêmico. O receptor do GLP-1 está presente em diferentes estruturas do sistema nervoso e sua ativação pode modular vias relacionadas à sobrevivência neuronal, metabolismo energético, neuroinflamação e estresse oxidativo.¹⁴ Estudos experimentais apontam redução da ativação microglial e de mediadores inflamatórios, menor apoptose neuronal, melhora da função mitocondrial e modulação de mecanismos de autofagia.^{4,5,11}

Na doença de Parkinson, os resultados pré-clínicos são particularmente relevantes. Modelos animais demonstraram que agonistas do receptor do GLP-1 podem preservar neurônios dopaminérgicos da substância negra, reduzir neuroinflamação e estresse oxidativo e melhorar alterações motoras.^{5,11} Em seres humanos, entretanto, os resultados são menos consistentes. Um ensaio clínico inicial com exenatida observou melhora na pontuação motora em pacientes com DP, sugerindo possível efeito persistente após o período de tratamento.⁸ Contudo, um estudo multicêntrico de fase 3, com 194 participantes e acompanhamento de 96 semanas, não encontrou diferença significativa na progressão motora entre exenatida e placebo, não sustentando seu uso como terapia modificadora da doença.⁹

Resultados semelhantes foram observados em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados publicada em 2025. A análise de seis estudos, envolvendo 428 pacientes com DP e 329 controles, não identificou melhora estatisticamente significativa global nos diferentes domínios da escala MDS-UPDRS, tampouco em medidas de dose equivalente de levodopa, cognição ou qualidade de vida.¹² Esses dados indicam que, embora os mecanismos biológicos sejam plausíveis, ainda não há evidência clínica suficiente para afirmar que os agonistas do GLP-1 retardem a neurodegeneração na DP.

Na doença de Alzheimer, a hipótese terapêutica está relacionada principalmente à resistência à insulina cerebral, neuroinflamação, estresse oxidativo e alterações do metabolismo energético. Estudos experimentais demonstraram efeitos favoráveis sobre processos relacionados à deposição de beta-amiloide, hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação e sobrevivência neuronal.^{6,11} Entretanto, revisões sistemáticas de estudos clínicos demonstram resultados inconsistentes, sem evidência robusta de melhora cognitiva ou modificação dos principais biomarcadores da doença.¹³

O estudo ELAD, ensaio clínico de fase 2b envolvendo 204 pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada sem diabetes, avaliou o efeito da liraglutida durante 52 semanas. O desfecho primário, relacionado ao metabolismo cerebral da glicose, não apresentou diferença significativa entre liraglutida e placebo. Embora tenha sido observada melhora em um domínio

executivo, não foram demonstradas diferenças significativas em medidas globais de cognição, funcionalidade ou gravidade clínica.¹⁰

Mais recentemente, os ensaios de fase 3 EVOKE e EVOKE+ avaliaram semaglutida oral em pacientes com doença de Alzheimer sintomática inicial. Os dois estudos incluíram 3.808 participantes randomizados e não demonstraram diferença significativa na mudança do Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes após 104 semanas. Dessa forma, a semaglutida não demonstrou eficácia em retardar a progressão clínica da doença de Alzheimer.¹⁴ Esses resultados são particularmente importantes porque representam evidência clínica de grande escala e demonstram que a plausibilidade biológica dos agonistas do GLP-1 não necessariamente se traduz em benefício clínico na doença neurodegenerativa estabelecida.

No acidente vascular cerebral isquêmico, os agonistas do GLP-1 apresentam resultados promissores tanto por mecanismos vasculares quanto por possíveis efeitos diretamente neuroprotetores. Estudos experimentais demonstram redução do volume do infarto e melhora funcional, associadas à redução do estresse oxidativo, morte celular induzida por hipóxia e resposta inflamatória após a isquemia cerebral.⁷ Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2026 identificou 35 estudos, sendo 31 pré-clínicos e quatro clínicos, e confirmou benefício consistente nos modelos animais, enquanto os resultados em humanos permaneceram limitados.⁷

Além do possível efeito direto sobre o tecido cerebral, os agonistas do GLP-1 podem reduzir o risco cerebrovascular por meio do controle de fatores de risco como diabetes, obesidade, hipertensão e doença cardiovascular. Metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 85.373 participantes, demonstrou redução significativa do risco de AVC com o uso desses medicamentos, com hazard ratio de 0,88 (IC95% 0,80–0,96).¹⁵ Esses dados, entretanto, devem ser interpretados predominantemente como evidência de prevenção cerebrovascular, não como comprovação de efeito neuroprotetor ou modificador da lesão cerebral após um AVC estabelecido.

De maneira geral, portanto, os resultados apontam para uma diferença importante entre os níveis de evidência. Os estudos experimentais sustentam efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antiapoptóticos e metabólicos, enquanto os ensaios clínicos ainda não demonstraram de maneira consistente benefício modificador da doença em Alzheimer ou Parkinson. Uma revisão sistemática e metanálise de 2026, incluindo 14 ensaios randomizados e 1.260 participantes, concluiu que os agonistas do GLP-1 não apresentam, até o momento, evidência convincente de benefício clinicamente significativo ou efeito modificador da doença nas populações estudadas.¹⁶

CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor do GLP-1 apresentam importante potencial neuroprotetor, sustentado por mecanismos que incluem redução da neuroinflamação, estresse oxidativo e apoptose, além de melhora da função mitocondrial e do metabolismo neuronal. As evidências pré-clínicas são particularmente promissoras em modelos de doença de Parkinson e acidente vascular cerebral, enquanto os benefícios cerebrovasculares observados em estudos clínicos sugerem papel adicional na prevenção do AVC em indivíduos com elevado risco cardiometabólico.

Entretanto, as evidências clínicas disponíveis até o momento não sustentam o uso dos agonistas do GLP-1 como terapias modificadoras da doença de Alzheimer ou Parkinson. Os resultados negativos de grandes ensaios recentes reforçam a necessidade de cautela na extrapolação de achados experimentais para a prática clínica. Estudos futuros deverão investigar agentes com maior ação no sistema nervoso central, identificar subgrupos de pacientes potencialmente responsivos e determinar se intervenções mais precoces, antes do estabelecimento de neurodegeneração avançada, podem produzir benefícios clinicamente relevantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-756.
2. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):591-604.
3. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):168-181.
4. Li Y, Liu W, Li Y, Yang Y, Chen X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and neuroinflammation: implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Ther.* 2023;243:108379.
5. Hong CT, Chen JH, Hu CJ. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Biomed Sci.* 2024;31(1):102.
6. Liang Y, Doré V, Rowe CC, Krishnadas N. Clinical evidence for GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis Rep.* 2024;8(1):777-789.
7. Michaelsen MK, Drasbek KR, Valentin JB, Larsen JB, Svart M, Kruuse C, et al. GLP-1 receptor agonists as treatment of nondiabetic ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2026;57(2):415-437.
8. Athauda D, McGhee DJ, Patterson S, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10103):1664-1675.
9. Vijiaratnam N, et al. Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2025.

10. Femminella GD, et al. Liraglutide in mild to moderate Alzheimer's disease: a phase 2b clinical trial. *Nat Med.* 2025.
11. Kim S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases: promises and challenges. *Pharmacol Ther.* 2025.
12. Pessoa-Gonçalves YM, Flávio-Reis VHP, Desidério CS, Dias-Sousa MA, Oliveira CJF, Cury RG, et al. Evaluating the neuroprotective effect of GLP-1 receptor agonists in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 2025;46(12):6333-6342.
13. Liang Y, Doré V, Rowe CC, Krishnadas N. Clinical evidence for GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis Rep.* 2024;8(1):777-789.
14. Cummings JL, Atri A, Sano M, Zetterberg H, Scheltens P, Knop FK, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide 14 mg (flexible dose) in early-stage symptomatic Alzheimer's disease (evolve and evolve+): two phase 3, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2026;407(10544):2167-2179.
15. Alammari N, Alshehri A, Al Khalaf A, Alamri RA, Alhalal N, Sultan MA, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on incidence and outcomes of ischemic stroke and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27(8):4387-4400.
16. Pessoa-Gonçalves YM, et al. Evaluating the clinical effects of GLP-1 receptor agonists for Alzheimer's and Parkinson's diseases using minimal clinically important difference: systematic review and meta-analysis. 2026.