POTENCIAL NEUROPROTETOR DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Autores: Rayssa Graziele de Souza Araújo[1]; Danielle Freire Santos de Vasconcelos Ferreira[2]; Áquila Brandão Delfino [3]; Ray Moreira Belo [4] Sara Araújo Veiga Melo [5] José Petrúcio Oliveira Barbosa Neto [6]
[1] Acadêmicos de Medicina – UNIMA Afya, Maceió, Alagoas, Brasil.

Orientador: Anne Flávia Galindo [3] **Docente** – UNIMA Afya, Maceió, Alagoas, Brasil.

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) apresenta fisiopatologia multifatorial, envolvendo deposição de β-amiloide, alterações da proteína tau, neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e comprometimento da sinalização cerebral da insulina. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs), inicialmente empregados no diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e na obesidade, têm despertado interesse por seus potenciais efeitos neuroprotetores. Objetivo: Analisar as evidências científicas acerca do potencial neuroprotetor dos GLP-1RAs na doença de Alzheimer, com ênfase nos mecanismos envolvidos e nas possíveis repercussões clínicas. Método: Trata-se de revisão bibliográfica realizada na base PubMed, utilizando termos relacionados aos GLP-1RAs, doença de Alzheimer, neuroproteção e neuroinflamação. A busca recuperou inicialmente 10 publicações, sendo cinco publicações únicas selecionadas para a síntese final após aplicação dos critérios de elegibilidade. Resultados: As evidências apontaram potenciais ações sobre neuroinflamação, estresse oxidativo, resistência insulínica cerebral, homeostase energética, função sináptica e mecanismos relacionados ao β-amiloide. Em estudo observacional envolvendo 1.094.761 indivíduos com DM2, a semaglutida esteve associada a menor ocorrência de primeiro diagnóstico de DA quando comparada a outras classes de antidiabéticos. Conclusão: Os GLP-1RAs apresentam mecanismos biologicamente plausíveis de neuroproteção e evidências clínicas emergentes, porém os dados disponíveis ainda são insuficientes para estabelecer sua eficácia na prevenção ou tratamento específico da doença de Alzheimer, sendo necessários ensaios clínicos randomizados.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Agonistas do receptor de GLP-1. Neuroproteção. Neuroinflamação. Semaglutida.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) constitui uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e a principal causa de demência. Sua fisiopatologia envolve mecanismos complexos e interdependentes, incluindo deposição extracelular de peptídeo β-amiloide, formação de emaranhados neurofibrilares constituídos por proteína tau hiperfosforilada, disfunção sináptica, neuroinflamação, estresse oxidativo e alterações mitocondriais.[1]

Evidências crescentes demonstram ainda importante interação entre alterações metabólicas sistêmicas e neurodegeneração. Obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) compartilham com a DA mecanismos como resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial e comprometimento da barreira hematoencefálica.[2] A alteração da sinalização cerebral da insulina pode também interferir em mecanismos associados à hiperfosforilação da proteína tau e ao metabolismo do β-amiloide.[2]

Nesse cenário, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs) vêm despertando crescente interesse. Inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2 e posteriormente incorporados ao manejo da obesidade, esses medicamentos apresentam ações que ultrapassam o controle glicêmico e a redução ponderal. A expressão de receptores de GLP-1 no sistema nervoso central possibilita efeitos relacionados à homeostase energética, sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica e modulação da resposta inflamatória.[3]

Estudos experimentais e evidências emergentes em humanos sugerem que o agonismo do receptor de GLP-1 pode atuar sobre diferentes componentes envolvidos na neurodegeneração, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo, sinalização insulínica cerebral, função sináptica e processos relacionados ao β-amiloide.[3],[4] Paralelamente, estudos observacionais recentes envolvendo a semaglutida identificaram associações entre sua utilização e menor ocorrência de primeiro diagnóstico de DA em indivíduos com DM2.[5]

Considerando o crescente impacto epidemiológico da DA e a necessidade de estratégias capazes de modificar sua evolução, a investigação do possível reposicionamento dos GLP-1RAs representa uma área relevante da pesquisa neurofarmacológica contemporânea.

2 OBJETIVO

Analisar as evidências científicas acerca do potencial neuroprotetor dos agonistas do receptor de GLP-1 na doença de Alzheimer, com ênfase nos mecanismos neurobiológicos envolvidos e nas possíveis repercussões clínicas.

3 MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, de caráter descritivo, realizada em agosto de 2026 na base de dados PubMed. A busca foi direcionada à identificação de evidências relacionadas ao potencial neuroprotetor dos agonistas do receptor de GLP-1 na doença de Alzheimer.

A estratégia de busca contemplou descritores e termos livres relacionados ao agonismo do receptor de GLP-1 e à neurodegeneração, incluindo “GLP-1 receptor agonists”, “semaglutide”, “tirzepatide”, “Alzheimer disease”, “neuroprotection” e “neuroinflammation”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Não foi estabelecido recorte temporal rígido, permitindo a inclusão de publicações relevantes para a compreensão das vias fisiopatológicas que relacionam alterações metabólicas e neurodegeneração.

A busca recuperou inicialmente 10 publicações. Foram considerados elegíveis artigos disponíveis na íntegra que apresentassem relação direta com a questão norteadora e abordassem a doença de Alzheimer, mecanismos metabólicos relacionados à neurodegeneração ou possíveis efeitos neuroprotetores associados ao agonismo do receptor de GLP-1. Considerando o caráter bibliográfico da revisão, foram admitidos estudos observacionais e artigos de revisão capazes de contribuir para a análise das evidências clínicas e mecanísticas.

Foram excluídas publicações duplicadas, estudos sem relação direta com o objetivo proposto e trabalhos que não apresentassem informações pertinentes à associação entre metabolismo, GLP-1, neuroinflamação, neurodegeneração ou DA. Após triagem dos títulos e resumos e posterior avaliação dos textos pertinentes, cinco publicações únicas foram selecionadas para a síntese final.

Os estudos foram analisados de forma descritiva e comparativa, com extração de informações referentes a autoria, ano de publicação, desenho, temática ou população estudada, principais mecanismos neurobiológicos e resultados relacionados à neuroproteção. Os achados foram posteriormente agrupados em eixos temáticos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise das publicações evidenciou que o possível efeito neuroprotetor dos GLP-1RAs envolve diferentes componentes da fisiopatologia da doença de Alzheimer. Os principais achados concentraram-se na relação entre disfunção metabólica e neurodegeneração, modulação da neuroinflamação e do estresse oxidativo, preservação da função neuronal e sináptica e evidências clínicas relacionadas principalmente à semaglutida.

Pugazhenthi et al.[2] descreveram mecanismos neurodegenerativos compartilhados entre obesidade, diabetes e DA, destacando resistência insulínica, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação, produtos finais de glicação avançada e comprometimento da barreira hematoencefálica. A resistência insulínica cerebral pode comprometer o metabolismo energético neuronal e favorecer alterações em vias relacionadas à proteína tau e ao β-amiloide.[2]

A neuroinflamação constitui outro componente relevante dessa interface. Ly et al.[1] destacaram que estados metabólicos associados à obesidade podem favorecer inflamação sistêmica crônica e repercussões sobre o sistema nervoso central. A ativação persistente da micróglia e a produção de mediadores pró-inflamatórios podem contribuir para estresse oxidativo, disfunção sináptica e dano neuronal, interagindo com mecanismos envolvidos na patologia amiloide.[1]

Nesse contexto, os GLP-1RAs apresentam propriedades capazes de interferir em diferentes etapas desse processo. De Giorgi et al.[3] descreveram potenciais efeitos relacionados à melhora da homeostase energética cerebral, modulação da neuroinflamação, redução do estresse celular, neurogênese, preservação da função sináptica, metabolismo de agregados proteicos, função cerebrovascular e integridade da barreira hematoencefálica.

A melhora da sinalização metabólica no sistema nervoso central pode favorecer a utilização energética e a sobrevivência neuronal. Simultaneamente, a modulação de vias inflamatórias pode reduzir respostas microgliais persistentes e a produção de mediadores associados à lesão neuronal.[3] Os potenciais efeitos sobre plasticidade e função sináptica também apresentam relevância, considerando a estreita relação entre perda sináptica e comprometimento cognitivo na DA.

Além dos agonistas seletivos do receptor de GLP-1, o agonismo incretínico combinado também vem sendo investigado. Alshehri et al.[4] discutiram o potencial da tirzepatida, agonista dos receptores de GLP-1 e GIP, destacando possíveis efeitos sobre neuroinflamação, estresse oxidativo, apoptose neuronal, sinalização insulínica cerebral e mecanismos relacionados ao β-amiloide. Entretanto, as evidências específicas da tirzepatida na DA permanecem predominantemente experimentais e mecanísticas, não permitindo estabelecer benefício clínico.

Entre as publicações analisadas, Wang et al.[5] forneceram a principal evidência clínica em humanos. Os autores realizaram emulação de ensaio-alvo utilizando registros eletrônicos de saúde e avaliaram 1.094.761 indivíduos com DM2 sem diagnóstico prévio de doença de Alzheimer. Novos usuários de semaglutida foram comparados a usuários de outras sete classes de medicamentos antidiabéticos.

Durante seguimento de até três anos, a semaglutida esteve associada a menor risco de primeiro diagnóstico de DA em todas as comparações.[5] A maior magnitude da associação foi identificada em relação à insulina, com hazard ratio (HR) de 0,33 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,21–0,51. Na comparação com outros GLP-1RAs, a semaglutida também apresentou associação favorável, com HR de 0,59; IC95% 0,37–0,95.[5] Resultados consistentes foram identificados em análises estratificadas por idade, sexo e presença de obesidade.

Esses resultados fornecem um sinal clínico relevante e biologicamente coerente com os mecanismos descritos nos demais estudos. Contudo, a natureza observacional da investigação impede inferência causal. Confundimento residual, diferenças entre os grupos terapêuticos e limitações próprias de registros eletrônicos de saúde devem ser considerados na interpretação dos resultados.

De forma geral, as evidências analisadas sugerem que os GLP-1RAs podem atuar simultaneamente sobre diferentes mecanismos relacionados à neurodegeneração. Essa característica é particularmente relevante diante da natureza multifatorial da doença de Alzheimer. Entretanto, a maior parte da fundamentação mecanística ainda deriva de estudos experimentais e revisões, enquanto as evidências clínicas específicas permanecem limitadas.

Também permanecem questões relacionadas às diferenças entre os fármacos quanto à penetração no sistema nervoso central, dose necessária para efeitos neurológicos, duração do tratamento, estágio da doença mais adequado para intervenção e identificação dos pacientes com maior probabilidade de resposta.[3] Portanto, apesar da plausibilidade biológica e dos resultados epidemiológicos promissores, os dados atuais não justificam o uso dos GLP-1RAs especificamente para prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer.

5 CONCLUSÃO

As evidências analisadas indicam que os agonistas do receptor de GLP-1 apresentam mecanismos potencialmente neuroprotetores relacionados a diferentes componentes da fisiopatologia da doença de Alzheimer. Entre eles destacam-se a modulação da neuroinflamação e do estresse oxidativo, melhora da sinalização insulínica e da homeostase energética cerebral, preservação da função sináptica e possíveis interferências em processos relacionados ao β-amiloide e à proteína tau.

A associação entre o uso de semaglutida e menor ocorrência de primeiro diagnóstico de DA em indivíduos com DM2 fortalece a hipótese de que os efeitos dessa classe farmacológica possam ultrapassar seus benefícios metabólicos tradicionais. Entretanto, as evidências clínicas permanecem insuficientes para estabelecer causalidade ou recomendar os GLP-1RAs especificamente para prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer.

Dessa forma, esses fármacos representam uma perspectiva promissora de reposicionamento terapêutico no campo da neurodegeneração. Ensaios clínicos randomizados, estudos com biomarcadores e acompanhamento longitudinal são necessários para determinar sua eficácia, identificar os agentes com maior potencial neuroprotetor e estabelecer quais pacientes e estágios da doença poderiam apresentar maior benefício.

REFERÊNCIAS

1. Ly M, Yu GZ, Mian A, Cramer A, Meysami S, Merrill DA, et al. Neuroinflammation: a modifiable pathway linking obesity, Alzheimer's disease, and depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2023;31(10):853-866. doi:10.1016/j.jagp.2023.06.001.

2. Pugazhenthi S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(5):1037-1045. doi:10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
3. De Giorgi R, Ghenciulescu A, Yotter C, Taquet M, Koychev I. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for major neurocognitive disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2025;96(9):870-883. doi:10.1136/jnnp-2024-335593.
4. Alshehri GH, Al-Kuraishy HM, Waheed HJ, Al-Gareeb AI, Faheem SA, Alexiou A, et al. Tirzepatide: a novel therapeutic approach for Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. 2025;40(5):221. doi:10.1007/s11011-025-01649-z.
5. 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. Alzheimers Dement. 2024;20(12):8661-8672. doi:10.1002/alz.14313.