Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

ARTIGO

Impacto de agonistas do receptor GLP-1 na progressão da doença de Parkinson e Alzheimer: revisão sistemática

Impact of GLP-1 receptor agonists on the progression of Alzheimer's and Parkinson's diseases: a systematic review

Impacto de los agonistas del receptor GLP-1 en la progresión de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer: revisión sistemática

Gabriela Fortes[1]; Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira[2] & Milena Nunes Alves de Sousa[2]

[1-] Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil
[2-] Docente no Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente
Nome: Gabriela Fortes
E-mail: gabrielafortes@med.fiponline.edu.br

Resumo: As doenças de Alzheimer e Parkinson são condições neurodegenerativas progressivas de grande impacto em saúde pública, e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), desenvolvidos para distúrbios metabólicos, têm despertado interesse por seus possíveis efeitos neuroprotetores. Objetivou-se analisar as evidências sobre os efeitos desses fármacos na progressão dessas doenças. Realizou-se revisão sistemática conforme o PRISMA, registrada no PROSPERO (CRD420261360581), com buscas no PubMed/MEDLINE, Cochrane Library e Scopus (2016–2026). Cinco estudos foram incluídos: três ensaios clínicos randomizados e duas coortes retrospectivas. Apenas um ensaio demonstrou benefício significativo na função motora na doença de Parkinson; os demais não evidenciaram efeitos consistentes sobre a progressão clínica ou a cognição, enquanto as coortes associaram o uso desses fármacos a menor risco de doenças neurodegenerativas. A exenatida foi geralmente bem tolerada, com mais efeitos gastrointestinais e perda de peso. Os ensaios apresentaram preocupações quanto ao risco de viés e as coortes foram de alta qualidade (Newcastle-Ottawa). Conclui-se que, apesar dos achados epidemiológicos favoráveis, as evidências clínicas ainda são insuficientes para sustentar o uso neuroprotetor desses fármacos.

Palavras-chave: Declínio cognitivo. Exenatida. Função motora. Neurodegeneração. Neuroproteção.

Abstract: Alzheimer's and Parkinson's diseases are progressive neurodegenerative conditions with a major public health impact, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, developed for metabolic disorders, have attracted interest for their potential neuroprotective effects. This study aimed to analyze the evidence on the effects of these drugs on the progression of both diseases. A systematic review was conducted following PRISMA and registered in PROSPERO (CRD420261360581), with searches in PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, and Scopus (2016–2026). Five studies were included: three randomized clinical trials and two retrospective cohorts. Only one trial showed a significant benefit in motor function in Parkinson's disease; the others found no consistent effects on clinical progression or cognition, whereas the cohorts associated these drugs with a lower risk of neurodegenerative diseases. Exenatide was generally well tolerated, with more gastrointestinal effects and weight loss. The trials raised some concerns regarding risk of bias, and the cohorts were of high quality (Newcastle-Ottawa Scale). In conclusion, despite favorable epidemiological findings, the available clinical evidence remains insufficient to support the neuroprotective use of these drugs.

Key words: Cognitive decline. Exenatide. Motor function. Neurodegeneration. Neuroprotection.

Resumen: Las enfermedades de Alzheimer y Parkinson son condiciones neurodegenerativas progresivas con gran impacto en la salud pública, y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), desarrollados para trastornos metabólicos, han despertado interés por sus posibles efectos neuroprotectores. El objetivo fue analizar la evidencia sobre los efectos de estos fármacos en la progresión de ambas enfermedades. Se realizó una revisión sistemática

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

conforme a PRISMA, registrada en PROSPERO (CRD420261360581), con búsquedas en PubMed/MEDLINE, Cochrane Library y Scopus (2016–2026). Se incluyeron cinco estudios: tres ensayos clínicos aleatorizados y dos cohortes retrospectivas. Solo un ensayo demostró beneficio significativo en la función motora en la enfermedad de Parkinson; los demás no evidenciaron efectos consistentes sobre la progresión clínica ni la cognición, mientras que las cohortes asociaron estos fármacos con menor riesgo de enfermedades neurodegenerativas. La exenatida fue generalmente bien tolerada, con más efectos gastrointestinales y pérdida de peso. Los ensayos presentaron preocupaciones sobre el riesgo de sesgo y las cohortes fueron de alta calidad (Newcastle-Ottawa). Se concluye que, pese a los hallazgos epidemiológicos favorables, la evidencia clínica disponible aún es insuficiente para sustentar el uso neuroprotector de estos fármacos.

Palabras clave: Deterioro cognitivo. Exenatida. Función motora. Neurodegeneración. Neuroprotección.

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas caracterizam-se pela perda progressiva de neurônios e pelo comprometimento funcional do sistema nervoso central. Entre as mais prevalentes estão as doenças de Alzheimer (DA) e de Parkinson (DP), associadas ao envelhecimento populacional e responsáveis por importante carga social, econômica e assistencial, com déficits cognitivos, motores e comportamentais (Czarnecki *et al*., 2026; Kong *et al*., 2026). A DA é a principal causa de demência no mundo e cursa com declínio de memória, linguagem e raciocínio (Santos *et al*., 2026), ao passo que a DP se manifesta, sobretudo, por tremor de repouso, rigidez e bradicinesia, decorrentes da degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância negra, além de alterações cognitivas, do humor e autonômicas (Yue *et al*., 2026).

Nesse contexto, alterações do metabolismo da glicose, resistência à insulina, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação têm sido relacionadas à deterioração neuronal, o que estimulou a investigação de fármacos metabólicos quanto aos seus efeitos sobre o sistema nervoso central (Qiao *et al*., 2026; Xu *et al*., 2026). Destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), empregados no diabetes mellitus tipo 2 e na obesidade, que mimetizam a incretina GLP-1, estimulam a secreção de insulina dependente de glicose, reduzem a liberação de glucagon e contribuem para o controle glicêmico e do peso corporal (Jungnik *et al*., 2023; Spezani; Mandarim-de-Lacerda, 2025).

Evidências epidemiológicas sugeriram menor risco de demência em pessoas com diabetes tipo 2 tratadas com essa classe, e estudos experimentais apontaram redução da deposição de proteínas tóxicas, melhora da função mitocondrial e preservação das conexões neuronais (Kong *et al*., 2026). Contudo, as evidências clínicas permanecem heterogêneas. Diante disso, esta revisão sistemática analisou o potencial protetor dos agonistas do receptor GLP-1 na progressão das doenças de

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Alzheimer e de Parkinson, considerando declínio cognitivo, comprometimento motor e possíveis efeitos neuroprotetores.

2 MATERIAL E MÉTODO

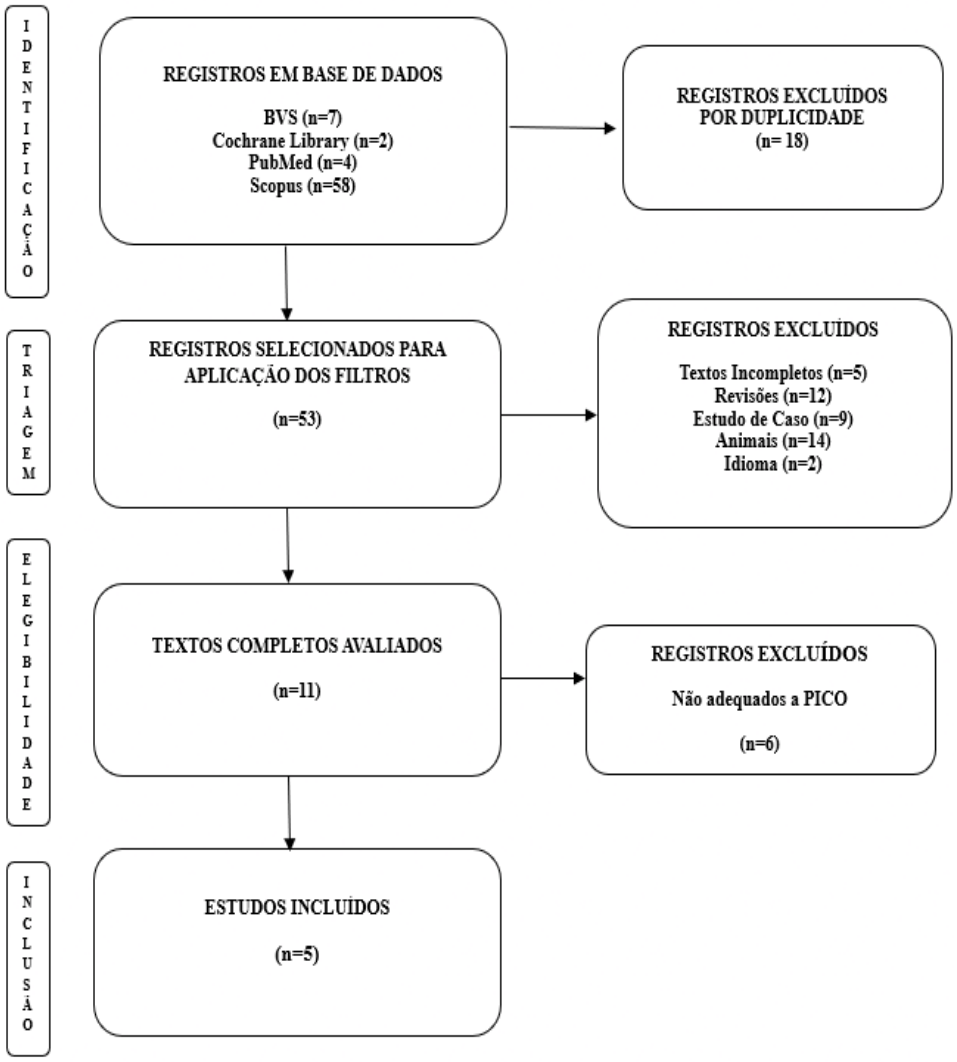
Trata-se de revisão sistemática conduzida segundo o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA; Page *et al*., 2021), com protocolo previamente registrado no PROSPERO (CRD420261360581) e estruturada pela estratégia PICO: população (P), indivíduos com DA ou DP; intervenção (I), agonistas do receptor GLP-1; comparação (C), não uso, tratamento convencional, outras terapias farmacológicas ou placebo; e desfecho (O), progressão da doença, incluindo declínio cognitivo, comprometimento motor, degeneração neuronal e efeitos neuroprotetores.

A busca foi realizada no PubMed/MEDLINE, na Cochrane Library e na Scopus, com descritores controlados e termos livres (*Alzheimer disease*, *Parkinson disease*, *neurodegenerative diseases*, *GLP-1 receptor agonists*, *neuroprotection*, *disease progression*, *cognitive dysfunction*) combinados pelos operadores *AND* e *OR*. Foram considerados estudos de 2016 a 2026, na íntegra, em inglês, português ou espanhol. Após a exclusão de duplicatas, dois revisores independentes avaliaram títulos, resumos e textos completos, com divergências resolvidas por consenso ou por um terceiro avaliador. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e não randomizados e estudos observacionais analíticos (coorte e caso-controle) com grupo de comparação; foram excluídos estudos sem relação direta com a temática, resumos sem texto completo, cartas, editoriais e trabalhos que não investigaram especificamente os agonistas do receptor GLP-1 em doenças neurodegenerativas (Figura 1).

Extraíram-se autores, ano, delineamento, população, intervenção, comparador e desfechos, com síntese narrativa agrupada por doença, fármaco e delineamento. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2; Sterne *et al*., 2019) nos ensaios randomizados e pela *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS; Wells *et al*., 2000) nos estudos observacionais. Por utilizar apenas dados secundários publicados, a revisão dispensou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, e foram respeitados os princípios éticos de citação das fontes e de propriedade intelectual.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Figura 1. Fluxograma (PRISMA 2020) dos estudos incluídos na revisão sistemática.



Fonte: Dados de pesquisa, 2026, adaptado de Page *et al*. (2021).

3 RESULTADOS

Foram incluídos cinco estudos: 60% (n=3) ensaios clínicos randomizados (ECR) e 40% (n=2) coortes retrospectivas (Quadro 1), todos em inglês, publicados entre 2017 e 2026, sendo 40% (n=2) no periódico *The Lancet*. Os ECR foram controlados por placebo, dois de fase 2 (Athauda *et al*., 2017; Mullins *et al*., 2019) e um de fase 3 (Vijiaratnam *et al*., 2025); as coortes basearam-se em bancos de dados de saúde (Engström *et al*., 2026; Zhang *et al*., 2025).

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Quadro 1. Caracterização geral dos estudos selecionados.

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de estudo
Athauda *et al.* (2017)	Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Inglês	*The Lancet*	ECR (fase 2, duplo-cego)
Engström *et al.* (2026)	Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of Parkinson's disease: Scandinavian cohort study	Inglês	*Diabetes, Obesity and Metabolism*	Coorte retrospectiva (registros nacionais)
Mullins *et al.* (2019)	A pilot study of exenatide actions in Alzheimer's disease	Inglês	*Current Alzheimer Research*	ECR (fase 2, piloto)
Vijiaratnam *et al.* (2025)	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	Inglês	*The Lancet*	ECR (fase 3, multicêntrico)
Zhang *et al.* (2025)	Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease	Inglês	*Alzheimer's & Dementia*	Coorte retrospectiva (dados do mundo real)

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Conforme o Quadro 2, os três ECR somaram 283 participantes randomizados (27 a 194 por estudo), 50,2% (n=142) com exenatida e 49,8% (n=141) com placebo, com seguimento de 60 a 96 semanas (média aproximada de 78). Nos dois ensaios em DP, o desfecho primário foi a parte III da escala MDS-UPDRS sem medicação antiparkinsoniana (estado *off*), às 60 e 96 semanas; no ensaio em DA, avaliaram-se segurança e tolerabilidade, com desfechos cognitivos (MMSE, ADAS-Cog e CDR-sob), de neuroimagem e biomarcadores exploratórios. As coortes analisaram 347.026 indivíduos (Engström *et al.*, 2026; 158.961 novos usuários de agonistas do receptor GLP-1 e 188.065 de sulfonilureias) e 221.659 indivíduos (Zhang *et al.*, 2025; agonistas do receptor GLP-1 *versus* inibidores da DPP-4), ambas com desfechos identificados por códigos da Classificação Internacional de Doenças e análise por modelos de riscos proporcionais de Cox.

Quadro 2. Características metodológicas dos estudos incluídos.

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo
Athauda *et al.* (2017)	62 participantes randomizados (32 exenatida; 30 placebo); 60 na análise principal (31 vs 29). DP idiopática moderada, com flutuações motoras, 25–75 anos, Hoehn e Yahr ≤ 2,5.	Exenatida 2 mg por via subcutânea, 1×/semana, ou placebo, por 48 semanas, somada ao tratamento habitual, seguida de 12 semanas de washout.	60 semanas (48 de tratamento + 12 de washout).	Primário: MDS-UPDRS parte III em off-medicação às 60 semanas (ANCOVA). Secundários/exploratórios: MDS-UPDRS I–IV em on, escala de Mattis, MADRS, UDysRS, NMSS, PDQ-39, EQ-5D, testes motores cronometrados, diário de Hauser e DaTscan.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento	Método avaliativo
Engström *et al*. (2026)	347.026 novos usuários com ≥ 45 anos (média de 65 anos; 43% mulheres): 158.961 de AR GLP-1 e 188.065 de sulfonilureias; registros da Dinamarca, Noruega e Suécia.	Início de AR GLP-1 (liraglutida 72,9% do tempo de seguimento; semaglutida 13,4%; exenatida 7,3%; dulaglutida 5,1%; lixisenatida 1,3%) versus início de sulfonilureia (comparador ativo).	Mediana de 2,5 anos (AR GLP-1) e 5,8 anos (sulfonilureias).	Coorte com desenho de novo usuário e comparador ativo; ponderação por escore de propensão (SMR) e regressão de Cox. Desfecho: primeiro diagnóstico de DP (CID-10 G20) ou demência na DP (F02.3). Sensibilidade: lag de 2 anos, exclusão de usuários de iDPP-4, entre outras.
Mullins *et al*. (2019)	57 triados; 27 randomizados (13 exenatida; 14 placebo, análise de segurança); 21 com dados de desfecho (11 vs 10); 18 concluíram o estudo. Idade > 60 anos, comprometimento cognitivo leve amnéstico ou DA leve provável, com biomarcador liquórico compatível (Aβ42 < 192 pg/mL); sem diabetes.	Exenatida 5 mcg 2×/dia por 1 semana e depois 10 mcg 2×/dia, via subcutânea, ou placebo; inibidores da acetilcolinesterase mantidos.	18 meses (estudo encerrado precocemente pelo patrocinador).	Primário: segurança e tolerabilidade. Exploratórios: MMSE, ADAS-Cog, CDR-sob e bateria neuropsicológica; RM (volume cortical e espessura) e espectroscopia; biomarcadores em líquor, plasma e vesículas extracelulares de origem neuronal; teste oral de tolerância à glicose.
Vijiaratnam *et al*. (2025)	194 randomizados (97 exenatida; 97 placebo); 188 analisados (92 vs 96). DP, 25–80 anos, Hoehn e Yahr ≤ 2,5, em uso de terapia dopaminérgica; média de 60,7 anos; 71% homens; 6 hospitais do Reino Unido.	Exenatida de liberação prolongada 2 mg subcutânea, 1×/semana, ou placebo idêntico, por 96 semanas.	96 semanas.	Primário: MDS-UPDRS III em off-medicação às 96 semanas (modelo linear misto, intenção de tratar). Secundários: MDS-UPDRS I, II, IV e III em on, teste sit-stand-walk, MoCA, NMSS, PDQ-39, PHQ-9, EQ-5D-5L, UDysRS. Exploratórios: DaT-SPECT, α-sinucleína no líquor e níveis de exenatida.
Zhang *et al*. (2025)	Adultos ≥ 60 anos em duas bases dos EUA. Optum Clinformatics: 63.927 usuários de AR GLP-1 vs 142.470 de iDPP-4 (análise de DA). Northwestern Medicine (NMEDW): 6.010 vs 9.252. Comparações também com iSGLT-2.	Início de AR GLP-1 (albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida) comparado a iDPP-4 (referência) e a iSGLT-2.	Do início do fármaco até diagnóstico, censura ou fim da observação (em dias); exigidos ≥ 2 anos de observação em quem não teve desfecho.	Coorte retrospectiva; modelos de Cox ajustados e estratificados pelo ano de início; subgrupos (sexo, raça, peso) e sensibilidade (pareamento por escore de propensão, idade 60–74 anos, análise por fármaco). Desfechos: DA e DP por códigos CID.

Fonte: Dados de pesquisa, 2026. AR GLP-1: agonista do receptor GLP-1; iDPP-4: inibidor da DPP-4; iSGLT-2: inibidor do SGLT-2; SC: subcutânea; CCL: comprometimento cognitivo leve.

Quanto à segurança, os três ensaios concluíram que a exenatida foi bem tolerada, sem eventos adversos graves atribuídos à intervenção (Quadro 3). Quanto à eficácia, apenas um dos três ensaios (33,3%) demonstrou benefício no desfecho motor, ao passo que as duas coortes (100%) apontaram

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

menor risco da doença neurodegenerativa entre usuários de agonistas do receptor GLP-1. Assim, 60% dos estudos (n=3) foram favoráveis no desfecho principal (um ECR e as duas coortes) e dois ensaios (40%) não mostraram benefício.

Quadro 3. Efeitos adversos e principais resultados dos estudos incluídos.

Autores (Ano)	Efeitos colaterais/segurança	Desfecho Clínico/Principais Resultados
Athauda *et al.* (2017)	Bem tolerado. Reações no local da injeção (27 vs 26) e sintomas gastrointestinais (náusea 16 vs 10) foram comuns; perda média de 2,6 kg com exenatida, revertida após a suspensão. Eventos adversos graves: 6 (exenatida) vs 2 (placebo), nenhum relacionado à intervenção. Um caso de hiperamilasemia assintomática levou à suspensão do fármaco.	MDS-UPDRS III em off às 60 semanas: melhora de 1,0 ponto com exenatida vs piora de 2,1 com placebo; diferença ajustada de −3,5 pontos (IC 95%: −6,7 a −0,3; p = 0,0318). Sem diferença em on-medicação, cognição, humor, discinesia ou qualidade de vida. DaTscan sugeriu menor declínio com exenatida (sem correção para comparações múltiplas). Não foi possível separar efeito sintomático de modificador da doença.
Engström *et al.* (2026)	Não avaliada (estudo observacional de registros).	Incidência de DP de 5,2 vs 8,0 por 10.000 pessoas-ano (290 vs 927 casos); HR ajustado 0,81 (IC 95%: 0,68–0,96); diferença absoluta de −2,1 por 10.000 pessoas-ano. Consistente com lag de 2 anos (HR 0,84; IC 95%: 0,70–1,02) e sem usuários de iDPP-4 (HR 0,74; IC 95%: 0,60–0,93). Associação, não causalidade; predomínio de liraglutida e possível confusão residual.
Mullins *et al.* (2019)	Seguro e razoavelmente bem tolerado; sem eventos adversos graves relacionados nem de grau ≥ 3. Náusea: 38% (5/13) vs 0% (p = 0,016); desconforto gastrointestinal alto: 62% vs 7% (p = 0,004); perda de apetite/peso: 31% vs 0% (p = 0,041). Redução do IMC nos meses intermediários.	Sem diferenças entre os grupos em MMSE, ADAS-Cog, CDR-sob, volume/espessura cortical e biomarcadores de líquor e plasma; ambos os grupos progrediram. Única redução: Aβ42 em vesículas extracelulares neuronais (p = 0,045); melhor digit span aos 6 meses (provável achado espúrio). Melhor tolerância à glicose. Estudo subdimensionado, sem evidência de efeito modificador da doença.
Vijiaratnam *et al.* (2025)	Geralmente seguro. Pacientes com ≥ 1 evento adverso grave: 9 (9%) exenatida vs 11 (11%) placebo. Com exenatida, mais náusea (51 vs 20 eventos), anorexia (33 vs 7) e perda de peso (média de 1,8 vs 1,3 kg); elevação transitória de amilase em 9% vs 1%, sem pancreatite confirmada.	MDS-UPDRS III em off às 96 semanas: piora de 5,7 (exenatida) vs 4,5 (placebo); coeficiente ajustado 0,92 (IC 95%: −1,56 a 3,39; p = 0,47). Sem diferenças em MDS-UPDRS I–IV, MoCA, NMSS, PDQ-39, UDysRS, DaT-SPECT ou subgrupos. Exenatida no líquor ≈ 1% da plasmática. Sem evidência de benefício modificador da doença.
Zhang *et al.* (2025)	Não avaliada (estudo observacional).	AR GLP-1 vs iDPP-4 associou-se a menor risco de DA (HR 0,69; IC 95%: 0,63–0,77 no Clinformatics; HR 0,54; IC 95%: 0,38–0,76 no NMEDW; p < 0,001); iSGLT-2 também (HR 0,67 e 0,32). Liraglutida e semaglutida, isoladas, também reduziram o risco. Sem diferença consistente entre AR GLP-1 e iSGLT-2, nem para DP em qualquer comparação. Associação, não causalidade.

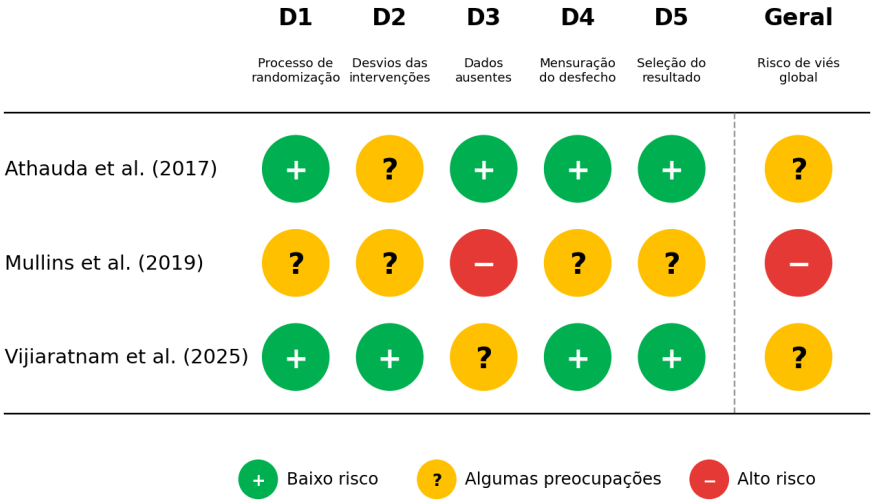
Fonte: Dados de pesquisa, 2026. EA: eventos adversos; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; AR GLP-1: agonista do receptor GLP-1; iDPP-4: inibidor da DPP-4; iSGLT-2: inibidor do SGLT-2.

Pela ferramenta RoB 2 (Figura 2), nenhum ensaio foi classificado como de baixo risco de viés global: 66,7% (n=2) apresentaram "algumas preocupações" (Athauda *et al.*, 2017; Vijiaratnam *et al.*,

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

2025) e 33,3% (n=1), alto risco (Mullins *et al*., 2019). Pela NOS (Quadro 4), que atribui até nove estrelas, as duas coortes foram consideradas de alta qualidade (pontuação ≥ 7): Engström *et al*. (2026) somaram oito estrelas e Zhang *et al*. (2025), sete.

Figura 2. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (Cochrane RoB 2).



Fonte: Dados de pesquisa, 2026, com base em Sterne *et al*. (2019).

Quadro 4. Qualidade metodológica das coortes pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Autores (Ano)	Seleção (máx. 4)	Comparabilidade (máx. 2)	Desfecho (máx. 3)	Total (máx. 9)	Classificação
Engström *et al*. (2026)	4	2	2	8	Alta qualidade
Zhang *et al*. (2025)	4	2	1	7	Alta qualidade

Fonte: Dados de pesquisa, 2026, com base em Wells *et al*. (2000).

4 DISCUSSÃO

Esta revisão reuniu cinco estudos para avaliar o impacto dos agonistas do receptor GLP-1 sobre as doenças de Parkinson e de Alzheimer, e o principal achado foi a divergência entre os delineamentos: apenas um dos três ensaios demonstrou benefício clínico, enquanto as duas coortes associaram o uso desses fármacos a menor risco de doença neurodegenerativa. Padrão semelhante foi descrito por Kong *et al*. (2026) em revisão guarda-chuva de 123 meta-análises, na qual esses fármacos mostraram tendência a melhorar a cognição na DA ou no comprometimento cognitivo leve, a reduzir o risco de demência em pessoas com diabetes tipo 2 e a melhorar as pontuações da DP, embora os autores ressalvem limitações metodológicas importantes das meta-análises incluídas. Os resultados indicam, portanto, uma plausibilidade biológica ainda não confirmada por evidência clínica robusta. Entre as limitações apontadas por Kong *et al*. (2026) estão o relato incompleto dos estudos excluídos, estratégias de busca pouco abrangentes e a avaliação insuficiente do efeito do risco de viés dos estudos

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

primários sobre as estimativas; mesmo a síntese de evidências sobre esses fármacos apresenta falhas metodológicas relevantes pela ferramenta AMSTAR 2, o que reforça a necessidade de pesquisas clínicas de maior qualidade.

Na DP, os dois ensaios com exenatida chegaram a conclusões opostas, o que constitui a principal fonte de incerteza desta revisão. Athauda *et al*. (2017), em 62 participantes, observaram diferença ajustada de −3,5 pontos na parte III da MDS-UPDRS sem medicação às 60 semanas, ao passo que Vijiaratnam *et al*. (2025), em 194 participantes acompanhados por 96 semanas, não encontraram diferença (coeficiente ajustado de 0,92; p = 0,47), nem nos desfechos secundários ou no DaT-SPECT. O tamanho amostral reduzido, o desequilíbrio basal entre os grupos, a possível quebra de mascaramento pelos efeitos adversos e a impossibilidade de distinguir efeito sintomático de modificador da doença foram reconhecidos como limitações do primeiro ensaio (Athauda *et al*., 2017). Vijiaratnam *et al*. (2025) acrescentam que a maior perda de peso no ensaio de fase 2 (2,0 kg contra 0,5 kg) pode ter ampliado a quebra de mascaramento e o efeito placebo, e que não se pode excluir exposição cerebral insuficiente à exenatida, hipótese reforçada pelas concentrações no líquor de 10,2 a 11,7 pg/mL, cerca de 1% a 2% da plasmática (Athauda *et al*., 2017; Mullins *et al*., 2019; Vijiaratnam *et al*., 2025).

Do ponto de vista biológico, Sharallah *et al*. (2026) descrevem que a ativação do receptor GLP-1 inibe a GSK-3β, o que reduziria a agregação de α-sinucleína, bloqueia o NF-κB, suprimindo a microglia e mediadores pró-inflamatórios, e estimula as vias PI3K/Akt/AMPK, que aumentam a biogênese mitocondrial e o crescimento neuronal; os autores apontam ainda que agonistas não acilados, como a exendina-4 e a lixisenatida, atravessam a barreira hematoencefálica e que agonistas duais GLP-1/GIP têm apresentado resultados promissores em modelos pré-clínicos. Assim, o mecanismo é plausível, e a ausência de efeito no ensaio de maior porte talvez dependa menos do alvo terapêutico do que da dose e da penetração cerebral, o que é coerente com a recomendação de estudar agentes com melhor engajamento do alvo e populações específicas (Vijiaratnam *et al*., 2025).

Na DA, o único ensaio incluído foi um estudo-piloto encerrado precocemente pelo patrocinador, com 27 randomizados e apenas 21 com dados de desfecho, de modo que a ausência de diferenças em escalas cognitivas, atrofia cortical e biomarcadores não permite concluir pela ineficácia (Mullins *et al*., 2019). Os próprios autores consideram a redução do peptídeo β-amiloide 42 em vesículas extracelulares de origem neuronal um achado que precisa ser replicado, e não evidência de modificação da doença; como ambos os grupos progrediram, o estudo foi sensível à evolução da doença, mas sem poder estatístico para efeitos moderados. Complementarmente, Maiese (2027)

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

reporta que a ação desses fármacos sobre o metabolismo celular está articulada a vias como mTOR, autofagia e SIRT1, conferindo ao racional biológico na DA consistência semelhante à da DP, embora sua tradução clínica careça de ensaios adequadamente dimensionados.

Em relação à segurança, os efeitos gastrointestinais e a perda de peso foram sistematicamente mais frequentes no grupo ativo, com náusea em 38% dos tratados contra nenhum no placebo em Mullins *et al*. (2019) e 51 contra 20 eventos de náusea e 33 contra 7 de anorexia em Vijiaratnam *et al*. (2025), o que concorda com Kong *et al*. (2026), que sugerem manejo com dose inicial baixa, aumento gradual e monitoramento regular. Maiese (2027) lista ainda pancreatite aguda, depressão, alopecia e neuropatia óptica isquêmica anterior, reforçando a vigilância em idosos e frágeis. Na DP e na DA, nas quais perda de peso e anorexia já são frequentes, a tolerabilidade assume peso adicional, sobretudo em pacientes com baixo índice de massa corporal, excluídos do ensaio de Vijiaratnam *et al*. (2025).

Os estudos de coorte apontaram direção oposta à dos ensaios. Engström *et al*. (2026), em quase 350 mil usuários de três países escandinavos, observaram razão de risco (HR) ajustada de 0,81 para DP em comparação às sulfonilureias, e Zhang *et al*. (2025) encontraram HR de 0,69 e 0,54 para DA em duas bases norte-americanas, frente aos inibidores da DPP-4. Resultado semelhante foi descrito por Lin *et al*. (2026) em Taiwan (10.783 pares com diabetes tipo 2), com menor risco de demência em relação à insulina de ação prolongada (HR 0,64; IC 95%: 0,46–0,89), embora o benefício se tenha concentrado nas demências não especificadas (HR 0,41) e não tenha sido observado para a DA (HR 1,48; IC 95%: 0,61–3,63), possivelmente por poucos eventos e classificação inadequada dos subtipos. A direção consistente em diferentes países e frente a três comparadores fortalece a hipótese de associação, mas não a de causalidade.

A interpretação exige cautela. Lin *et al*. (2026) apontam a confusão por indicação como desafio central, pois os agonistas costumam ser prescritos a pacientes com obesidade ou risco cardiovascular antes da insulina, reservada a formas mais avançadas de diabetes, e variáveis como hemoglobina glicada, índice de massa corporal e tabagismo não estavam disponíveis, o que provavelmente superestima a proteção. Há ainda risco de classificação incorreta do desfecho, pois os valores preditivos positivos dos diagnósticos de Parkinson (71%) e de Alzheimer (75%) nos registros de saúde estão longe do ideal (Engström *et al*., 2026; Zhang *et al*., 2025), o que é coerente com as pontuações de 8 e 7 estrelas na NOS: alta qualidade, mas sem eliminar a confusão residual. Por outro lado, os inibidores da DPP-4 podem eles próprios reduzir o risco de DP (Engström *et al*., 2026), de modo que seu uso como comparador poderia atenuar, e não ampliar, o efeito estimado.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Duas explicações podem reconciliar a divergência entre coortes e ensaios. Primeiro, as coortes avaliam a incidência (prevenção) em pessoas com diabetes tipo 2, ao passo que os ensaios avaliaram a progressão de doença estabelecida em participantes sem diabetes; Vijiaratnam *et al*. (2025) excluíram deliberadamente os diabéticos e não descartam que o benefício se restrinja a subgrupos com resistência à insulina, hipótese coerente com a relação bidirecional entre diabetes e DP descrita por Sharallah *et al*. (2026), que citam risco 23% a 85% maior de Parkinson em diabéticos. Segundo, parte da proteção pode ser indireta, mediada por efeitos cardiometabólicos: Kong *et al*. (2026) relatam redução relativa de 12% a 15% nos eventos cardiovasculares maiores em populações de alto risco, e Maiese (2027) descreve um eixo neurocardíaco e metabólico que compromete a perfusão cerebral e a barreira hematoencefálica, o que ajudaria a explicar o benefício em demências inespecíficas observado por Lin *et al*. (2026).

Quanto à qualidade das evidências, nenhum ensaio foi de baixo risco de viés, e Mullins *et al*. (2019) tiveram alto risco, sobretudo por perdas de seguimento e análise restrita a 21 dos 27 randomizados. A heterogeneidade entre os estudos (formulações distintas de exenatida, durações de 60 a 96 semanas, doenças e desfechos primários diversos) impediu a meta-análise e limita a comparação direta entre os achados. Além disso, a pontuação sem medicação depende de um estado definido na prática, em que respostas de longa duração aos fármacos dopaminérgicos podem persistir em alguns participantes (Vijiaratnam *et al*., 2025), o que acrescenta variabilidade a um desfecho já sujeito a oscilações clínicas. Entre as limitações da revisão estão o número reduzido de estudos, o total de apenas 283 randomizados, o predomínio da exenatida como único fármaco testado em ensaios, a restrição a três bases de dados e a avaliação do risco de viés baseada exclusivamente nos textos publicados, sem acesso aos protocolos completos.

Quanto às perspectivas, Vijiaratnam *et al*. (2025) informam que ensaios com semaglutida e liraglutida em DP e DA estavam em andamento, e Mullins *et al*. (2019) aguardavam os resultados do estudo ELAD com liraglutida, de modo que a incorporação desses resultados poderá modificar a conclusão atual. Enquanto isso, os dados não sustentam o uso desses fármacos com finalidade neuroprotetora fora das indicações estabelecidas, mas justificam novos ensaios com fármacos de maior penetração cerebral, seguimento mais longo, biomarcadores de engajamento do alvo e seleção de subgrupos, como pessoas com resistência à insulina ou em fases iniciais e prodrômicas da doença.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

5 CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor GLP-1 apresentam potencial de investigação como estratégia terapêutica nas doenças de Alzheimer e Parkinson, mas seus benefícios clínicos sobre a progressão dessas condições ainda não estão estabelecidos. Os estudos observacionais identificaram associação com menor risco de desenvolvimento dessas doenças, enquanto os ensaios clínicos foram heterogêneos, com benefício motor em apenas um estudo. Embora a exenatida tenha apresentado tolerabilidade geral aceitável, os sintomas gastrointestinais e a perda de peso merecem atenção, especialmente em idosos e pacientes vulneráveis. Diante das limitações metodológicas, do número reduzido de estudos e das divergências entre os resultados, não há evidências suficientes para recomendar esses fármacos com finalidade neuroprotetora; são necessários ensaios maiores, com seguimento prolongado, diferentes fármacos e investigação de subgrupos potencialmente responsivos.

REFERÊNCIAS

ATHAUDA, D. *et al*. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, London, v. 390, n. 10103, p. 1664-1675, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4.

CZARNECKI, M. *et al*. Potential neuroprotective role of GLP-2 in Alzheimer's disease: clinical observations, mechanistic insights, and comparison with GLP-1. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, p. 1609, 2026. DOI: 10.3390/ijms27031609.

ENGSTRÖM, A. *et al*. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of Parkinson's disease: Scandinavian cohort study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Oxford, v. 28, n. 7, p. 5767-5778, 2026. DOI: 10.1111/dom.70760.

JUNGNIK, A. *et al*. Phase I studies of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist BI 456906. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 4, p. 1011-1023, 2023.

KONG, F. *et al*. Comprehensive evaluation of GLP-1 receptor agonists: an umbrella review of clinical outcomes across multiple diseases. **Nature Communications**, London, v. 17, art. 972, 2026. DOI: 10.1038/s41467-025-67701-9.

LIN, C.-H. *et al*. Risk of dementia after initiation of GLP-1 RA versus long-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, Paris, art. 100645, 2026. DOI: 10.1016/j.tjpad.2026.100645.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 6, n. 1, p. 849-861, 2026
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.160
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

MAIESE, K. Oxidative stress, aging, metabolism, SIRT1, and the gut microbiota: the neurocardiac basis of cognitive loss. **Medical Gas Research**, Mumbai, v. 17, n. 1, p. 229-242, jan./fev. 2027. DOI: 10.4103/mgr.MEDGASRES-D-26-00073.

MULLINS, R. J. *et al*. A pilot study of exenatide actions in Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, Sharjah, v. 16, n. 8, p. 741-752, 2019. DOI: 10.2174/1567205016666190913155950.

PAGE, M. J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, n. 71, 2021.

QIAO, Y. *et al*. Revitalizing GIP: therapeutic potential in metabolic and neurodegenerative disorders. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 19, 2026.

SANTOS, P. *et al*. Liraglutide and exenatide in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of cognitive outcomes. **Pharmaceutics**, v. 18, n. 1, p. 69, 2026. DOI: 10.3390/pharmaceutics18010069.

SHARALLAH, O. A. *et al*. Dual frontiers in neurodegeneration: pharmacological synergies and divergences in Parkinson's disease and type 2 diabetes mellitus. **Cellular and Molecular Neurobiology**, New York, v. 46, art. 86, 2026. DOI: 10.1007/s10571-026-01702-0.

SPEZANI, R.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. Beyond diabetes and obesity: GLP-1 receptor agonists in disrupting the vicious cycle of metabolic dysfunction and neuroinflammation. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 2025. DOI: 10.1111/dom.70400.

STERNE, J. A. C. *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, London, v. 366, art. l4898, 2019.

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. **The Lancet**, London, v. 405, p. 627-636, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02808-3.

WELLS, G. A. *et al*. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses**. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute, 2000.

XU, T. *et al*. Molecular evidence associating GLP-1 receptor agonists and brain-derived neurotrophic factors in neurodegenerative and psychiatric disorders: a systematic review. **Asian Journal of Psychiatry**, 2026. DOI: 10.1016/j.ajp.2026.104870.

YUE, M. *et al*. The engineered probiotic strain Lactococcus lactis MG1363-pMG36e-GLP-1 regulates microglial polarization and gut dysbiosis in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 21, n. 3, p. 1211-1221, 2026. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00702.

ZHANG, P. *et al*. Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, Hoboken, v. 21, n. 9, art. e70639, 2025. DOI: 10.1002/alz.70639.