Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 29

AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 NA DOENÇA DE PARKINSON: FUNDAMENTOS NEUROENDÓCRINOS E EVIDÊNCIA CLÍNICA

NICOLAS VICTOR CAMARGO CHON[1]
CHUNG WON CHON[2]
ARTUR MARTINI MACIEL[3]

[1]Discente. Graduando em Medicina na Universidade de Santo Amaro (UNISA).
[2]Médico. Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Especialização em Cardiologia pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP; Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
[3]Discente. Graduando em Medicina na Universidade de Santo Amaro (UNISA).

Palavras-chave: *Doença de Parkinson; Agonistas do Receptor GLP-1; Neuroendocrinologia.*

DOI 10.59290/3232012004

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson resulta da degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta associada ao acúmulo de corpos de Lewy, mas envolve regiões extensas do sistema nervoso e manifesta-se por sintomas motores e não motores de peso funcional comparável (KALIA; LANG, 2015).

O arsenal disponível controla sintomas com eficácia decrescente ao longo dos anos, e nenhuma intervenção demonstrou retardar a neurodegeneração: a ausência de tratamento modificador permanece a principal lacuna da área.

O reposicionamento de fármacos aprovados para outras indicações tornou-se, nesse cenário, estratégia atraente, e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) ocupam posição de destaque nessa agenda.

Desenvolvidos para o tratamento do diabetes melito tipo 2 e hoje amplamente empregados no manejo da obesidade e do risco cardiometabólico, deixaram de ser vistos como simples secretagogos de insulina para serem reconhecidos como agentes pleiotrópicos, com ações sobre esvaziamento gástrico, ingestão alimentar, inflamação e apoptose (MÜLLER *et al.*, 2019).

Três linhas independentes conduziram essa classe à neurodegeneração: a associação epidemiológica entre diabetes tipo 2 e maior risco e progressão da doença (CHOHAN *et al.*, 2021); a evidência neuropatológica de sinalização insulínica comprometida em neurônios dopaminérgicos nigrais (BASSIL *et al.*, 2022); e a preservação desses neurônios por agonistas do receptor em modelos celulares e animais (LI *et al.*, 2009; YUN *et al.*, 2018).

A trajetória clínica não acompanhou a expectativa: a ensaios iniciais favoráveis seguiram-se resultados negativos em estudos maiores.

O objetivo deste capítulo é analisar criticamente quais mecanismos neuroendócrinos sustentam o possível efeito neuroprotetor dos agonistas do receptor GLP-1 na doença de Parkinson e em que medida os ensaios clínicos disponíveis confirmam essa hipótese.

MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa crítica apoiada em busca bibliográfica estruturada, realizada nas bases PubMed/MEDLINE, no registro ClinicalTrials.gov e na Cochrane Library, com data final de busca em 30 de agosto de 2026. A estratégia combinou os descritores ("*Parkinson Disease*" OR Parkinson) AND ("GLP-1" OR "*glucagon-like peptide-1 receptor agonist*" OR *exenatide* OR *lixisenatide* OR *liraglutide* OR *semaglutide* OR NLY01), complementada pela leitura das referências dos ensaios e revisões mais relevantes.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, estudos mecanísticos de referência, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em inglês ou português que abordassem a ação de agonistas do receptor GLP-1 no sistema nervoso central ou na doença de Parkinson.

Publicações anteriores ao período foram incluídas quando indispensáveis à compreensão da fisiologia ou da evolução histórica da evidência. Cada ensaio foi descrito a partir do artigo primário e do respectivo registro público, e não de revisões secundárias; materiais não indexados e conteúdo promocional foram excluídos. Os resultados são apresentados de forma descritiva, organizados por domínio mecanístico e por molécula.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bases fisiológicas do eixo GLP-1–cérebro

O GLP-1 é liberado por células enteroendócrinas L em resposta à ingestão alimentar, compondo o eixo incretínico clássico, e também

produzido por neurônios do núcleo do trato solitário, onde atua como neurotransmissor anorexígeno e regulador autonômico — dualidade que importa porque o fármaco subcutâneo reproduz apenas parcialmente a sinalização fisiológica.

Seu receptor, acoplado à proteína G da classe B, eleva o AMP cíclico e recruta a proteína cinase A, com engajamento adicional das vias PI3K/Akt e ERK1/2 e, a jusante, do substrato 1 do receptor de insulina e da mTOR.

Seus efeitos consolidados são metabólicos — secreção de insulina glicose-dependente, retardo do esvaziamento gástrico, inibição da ingestão alimentar; ações neuroprotetoras e anti-inflamatórias são propriedades adicionais do hormônio, e não efeitos terapêuticos estabelecidos (MÜLLER *et al.*, 2019).

O mapeamento do receptor no encéfalo humano é escasso: em série de trinta encéfalos, a maior expressão situou-se no córtex frontal, com presença relevante no hipocampo e expressão desprezível no cerebelo, padrão que os autores apontam como o principal desvio em relação ao encéfalo animal (GUPTA *et al.*, 2023).

A quantificação foi feita por transcrito regional, sem localização celular, e o mesencéfalo dopaminérgico não figura entre as regiões relatadas; não foi localizada fonte primária que documente o receptor em neurônios dopaminérgicos da substância negra humana, e a evidência correspondente provém de culturas mesencefálicas embrionárias de roedor (LI *et al.*, 2009).

Também o acesso do fármaco ao encéfalo é heterogêneo: lixisenatida e liraglutida atravessam a barreira hematoencefálica de modo dose-dependente em camundongos (HUNTER; HÖLSCHER, 2012), enquanto a semaglutida não a atravessou em roedores, interagindo com o encéfalo por órgãos circunventriculares (GABERY *et al.*, 2020).

Na única medida humana direta disponível, a concentração liquórica de liraglutida correspondeu a cerca de 0,02% da plasmática (CHRISTENSEN *et al.*, 2015). Penetração cerebral não é, portanto, propriedade de classe.

Diabetes, resistência insulínica e doença de Parkinson

A associação entre diabetes tipo 2 e doença de Parkinson está razoavelmente documentada. Meta-análise de estudos observacionais encontrou risco aumentado entre diabéticos (razão de chances 1,21; IC 95% 1,07 a 1,36) e progressão motora mais rápida (diferença média padronizada 0,55; IC 95% 0,39 a 0,72); a randomização mendeliana na mesma publicação produziu estimativas concordantes para risco (1,08; IC 95% 1,02 a 1,14) e para progressão motora (1,10; IC 95% 1,01 a 1,20), o que reduz, sem eliminar, a preocupação com confundimento (CHOHAN *et al.*, 2021).

Do lado neuropatológico, tecido post-mortem mostrou maior marcação do substrato 1 do receptor de insulina fosforilado em serina 312 em neurônios dopaminérgicos nigrais de pacientes, com colocalização no núcleo dos corpos de Lewy (BASSIL *et al.*, 2022). Trata-se, ainda assim, de associação: não se sabe se a resistência insulínica precede, acompanha ou decorre da degeneração, nem se é reversível.

A farmacoepidemiologia acrescentou a peça que mais estimulou o campo. Em coorte britânica de atenção primária com 100.288 pacientes diabéticos e 329 diagnósticos incidentes, o uso de miméticos de GLP-1 associou-se a menor incidência da doença (razão de taxas 0,38; IC 95% 0,17 a 0,60), assim como o de inibidores de DPP-4 (0,64; IC 95% 0,43 a 0,88), sem sinal para glitazonas (BRAUER *et al.*, 2020).

Estudo escandinavo posterior comparou 158.961 iniciadores de agonistas do receptor

com 188.065 de sulfonilureias e obteve razão de risco ajustada de 0,81 (IC 95% 0,68 a 0,96), que perdeu significância na análise com atraso de dois anos destinada a mitigar causalidade reversa (0,84; IC 95% 0,70 a 1,02) (ENGSTRÖM *et al.*, 2026). São achados hipótese-geradores, sobre os quais pesam a causalidade reversa, o confundimento por indicação e o viés de tempo imortal.

Mecanismos propostos e evidência pré-clínica

O mecanismo hoje mais citado é glial. Em camundongos inoculados com fibrilas pré-formadas de α-sinucleína e em transgênicos para α-sinucleína A53T humana, um agonista peguilado de longa ação preveniu a conversão de astrócitos ao fenótipo neurotóxico A1 mediada pela micróglia, preservando neurônios dopaminérgicos (YUN *et al.*, 2018) — cadeia que depende de receptor funcional em micróglia, cuja expressão no encéfalo humano não foi demonstrada.

Um segundo conjunto reúne proteção mitocondrial, redução do estresse oxidativo e regulação da autofagia: em modelo crônico por MPTP, semaglutida e liraglutida restauraram a tirosina-hidroxilase, reduziram a peroxidação lipídica e a acumulação de α-sinucleína e elevaram o GDNF (ZHANG *et al.*, 2019) — reduções de nível proteico tecidual, e não da patologia fibrilar humana.

A exendina-4 administrada sete dias após lesão por 6-hidroxidopamina ou lipopolissacarídeo elevou as concentrações estriatais de dopamina e preservou a marcação nigral (HARKAVYI *et al.*, 2008), e estudo com controle genético mostrou proteção dependente do receptor, ausente em animais nocaute (LI *et al.*, 2009).

A única evidência humana de engajamento do alvo veio de análise secundária do ensaio de fase 2 com exenatida, com aumento da fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina em vesículas extracelulares séricas (ATHAUDA *et al.*, 2019); o achado é exploratório e a origem neuronal é inferida, não demonstrada.

A base experimental apoia-se em modelos tóxicos por MPTP e 6-hidroxidopamina, no modelo inflamatório por lipopolissacarídeo e em modelos baseados em α-sinucleína, nenhum deles capaz de reproduzir a progressão ao longo de décadas e o comprometimento multissistêmico da doença humana.

O fármaco é quase sempre iniciado antes da lesão ou poucos dias depois, em animais jovens. As doses também são críticas: comparação direta entre três agonistas no modelo por MPTP mostrou proteção com lixisenatida e liraglutida, mas não com exendina-4 na dose escolhida (LIU *et al.*, 2015), interpretação confundida pela ausência de equipotência e pela falta de medida de concentração encefálica.

O caso do NLY01 é o mais instrutivo: selecionado por mecanismo glial explícito e descrito como penetrante no encéfalo, não produziu qualquer sinal de eficácia em ensaio de fase 2 adequadamente dimensionado (McGARRY *et al.*, 2024).

Na mesma direção, dois ensaios de fase 3 com semaglutida oral em doença de Alzheimer inicial, com 3.808 participantes, não retardaram a progressão clínica em 104 semanas (CUMMINGS *et al.*, 2026).

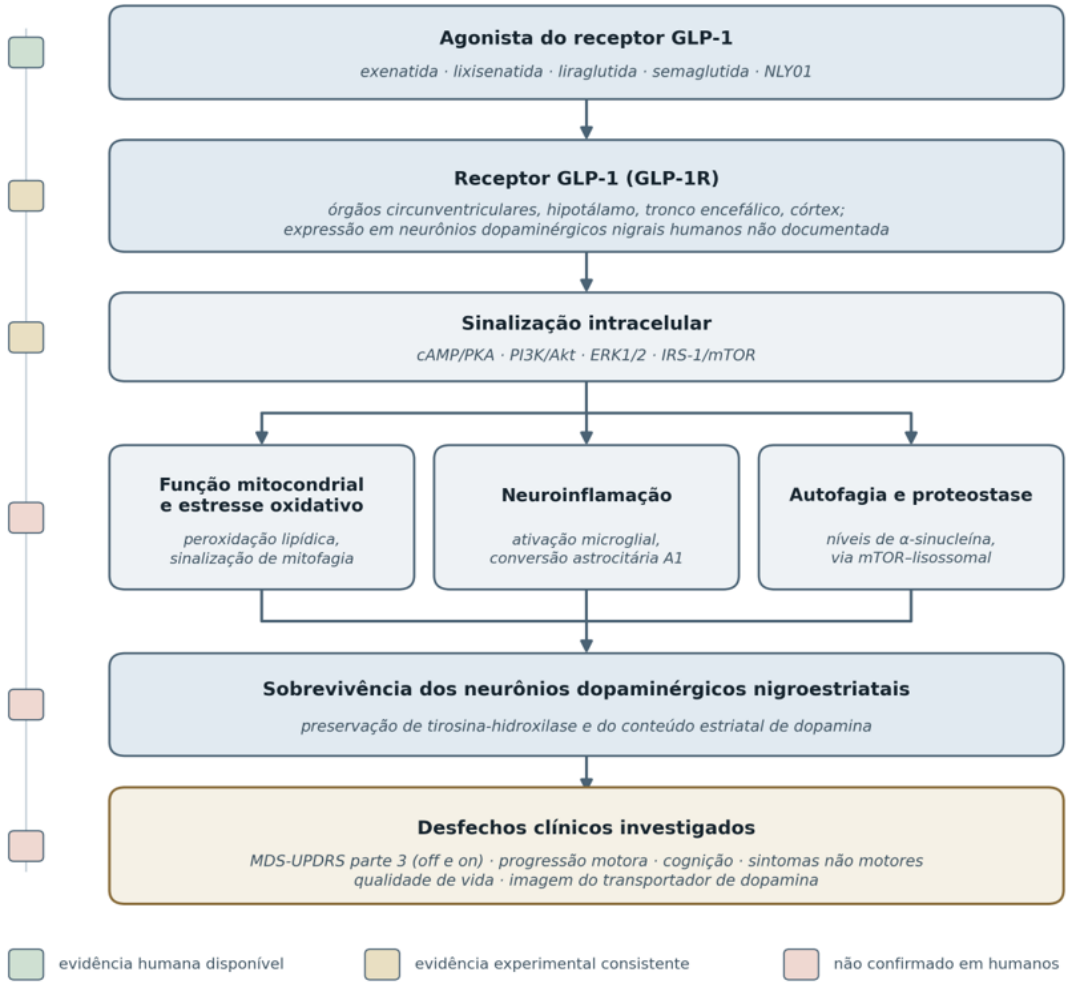
A **Tabela 29.1** organiza os mecanismos propostos pelo nível de evidência que efetivamente os sustenta, e a **Figura 29.1** representa a cadeia causal que a hipótese pressupõe.

Tabela 29.1 Mecanismos neuroendócrinos propostos para os agonistas do receptor GLP-1 na doença de Parkinson e respectivos níveis de evidência

Mecanismo	Evidência pré-clínica	Evidência humana	Principal limitação
Modulação microglial e conversão astrocitária A1	Camundongo com fibrilas de α-sinucleína e transgênico A53T	Ausente; fase 2 com NLY01 negativa	Receptor em micróglia humana não demonstrado
Proteção mitocondrial e estresse oxidativo	Camundongo MPTP crônico com semaglutida e liraglutida	Ausente	Modelo tóxico agudo; sem farmacocinética encefálica
Autofagia e proteostase	Redução dos níveis teciduais de α-sinucleína	Ausente	Nível proteico não equivale a patologia fibrilar
Sobrevivência de neurônios nigroestriatais	Rato lesado e camundongo MPTP; tirosina-hidroxilase preservada	Ausente; sem desfecho estrutural	Receptor em neurônios nigrais humanos não documentado
Sinalização insulínica encefálica	Rato com α-sinucleína A53T	Vesículas extracelulares séricas sob exenatida	Origem neuronal inferida; achado exploratório
Mecanismos metabólicos periféricos	Consistente	Estudos observacionais de incidência	Confundimento por indicação e causalidade reversa

Fonte: Elaborada pelos autores, 2026.

Figura 29.1 Cadeia causal proposta entre o receptor GLP-1 e os desfechos clínicos investigados na doença de Parkinson



Legenda: As cores indicam o nível de evidência que sustenta cada etapa da cadeia, e não a intensidade do efeito.
Fonte: Elaborada pelos autores, 2026.

Evidências clínicas por molécula

O programa clínico começou com a exenatida. Um estudo de prova de conceito randomizou 45 pacientes com doença moderada para exenatida por doze meses ou observação, em desenho simples-cego e sem placebo, com avaliação motora cega por vídeo em estado off.

Aos doze meses o grupo tratado melhorou 2,7 pontos no MDS-UPDRS parte 3 contra piora de 2,2 nos controles (p = 0,037), e um participante teve falhas de dose de levodopa atribuídas a retardo do esvaziamento gástrico (AVILES-OLMOS *et al.*, 2013).

Aos 24 meses, doze meses após a suspensão, a vantagem era de 5,6 pontos (IC 95% 2,2 a 9,0; p = 0,002) e de 5,3 pontos na escala Mattis de demência, resultado que os próprios autores advertiram não dever ser lido como neuroproteção (AVILES-OLMOS *et al.*, 2014).

O ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que se seguiu incluiu 62 participantes, 32 em exenatida 2 mg subcutâneos semanais e 30 em placebo, por 48 semanas seguidas de 12 de washout.

Na semana 60 o MDS-UPDRS parte 3 off-medication havia melhorado 1,0 ponto no grupo ativo e piorado 2,1 pontos no placebo, com diferença média ajustada de −3,5 pontos (IC 95% −6,7 a −0,3; p = 0,0318) e eventos adversos comparáveis (ATHAUDA *et al.*, 2017).

A confirmação foi buscada no ensaio de fase 3 Exenatide-PD3, que testou a mesma dose por 96 semanas em seis hospitais britânicos, com 194 participantes randomizados e 188 analisados. Às 96 semanas o desfecho primário piorou 5,7 pontos com exenatida e 4,5 com placebo, com coeficiente ajustado de 0,92 (IC 95% −1,56 a 3,39; p = 0,47), e os autores concluíram não haver evidência que sustente a exenatida como tratamento modificador da doença (VIJIARATNAM *et al.*, 2025).

Em junho de 2026 os editores publicaram uma Expression of Concern referente a esse artigo (THE EDITORS OF THE LANCET, 2026). A distinção é importante: trata-se de alerta editorial que sinaliza questões em apuração e recomenda cautela na leitura, não de retratação — o artigo permanece publicado e nada nesse alerta implica, por si, incorreção dos dados.

Sua consequência prática é reduzir o peso atribuível ao ensaio enquanto a apuração não se conclui, o que, tratando-se do único estudo de fase 3 disponível, aumenta a incerteza sobre a classe.

A lixisenatida foi avaliada no ensaio multicêntrico francês LixiPark, de fase 2, que randomizou 156 pacientes com doença de início recente para 10 µg/dia por catorze dias e 20 µg/dia a seguir, ou placebo, por doze meses, com dois meses adicionais sem o fármaco.

O desfecho primário — variação do MDS-UPDRS parte 3 no melhor estado on-medication aos doze meses — favoreceu a lixisenatida: −0,04 ponto contra +3,04 no placebo, diferença de 3,08 (IC 95% 0,86 a 5,30; p = 0,007).

Aos catorze meses os escores off-medication foram 17,7 e 20,6; os desfechos secundários, incluindo cognição e qualidade de vida, não mostraram diferenças substanciais, e náusea ocorreu em 46% e vômitos em 13% dos tratados.

A população foi estreitamente selecionada, com exclusão de diabetes, baixo peso, desnutrição e gastroparesia (MEISSNER *et al.*, 2024). Dois pontos merecem ênfase: a avaliação em estado on não separa efeito sintomático de modificação de doença, e a magnitude da diferença situa-se na faixa em que a relevância clínica individual é discutível.

O NLY01, agonista peguilado de longa ação, foi testado em 255 participantes com doença precoce ainda não tratada, alocados em proporção 1:1:1 para 2,5 mg, 5,0 mg ou placebo semanais durante 36 semanas.

Não houve diferença no desfecho primário, a soma das partes 2 e 3 do MDS-UPDRS: −0,39 (IC 95% −2,96 a 2,18; p = 0,77) para a dose menor e 0,36 (−2,28 a 3,00; p = 0,79) para a maior, com náusea em 39% e 58% dos braços ativos contra 19% no placebo (McGARRY *et al.*, 2024).

A liraglutida foi estudada em ensaio de fase 2 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em centro único, com 63 participantes alocados em proporção 2:1 para doses de até 1,8 mg/dia; os resultados foram depositados no registro público, mas não foi localizada publicação revisada por pares até a data final da busca (CLINICALTRIALS.GOV, 2016) — lacuna que impede avaliação metodológica e ilustra o viés de publicação da área.

Quanto à semaglutida, não foi identificado ensaio randomizado concluído e publicado na doença de Parkinson; o protocolo japonês MOST-ABLE, de fase 2, prevê comparar semaglutida oral 7 mg ou 14 mg com placebo em 99 participantes (KIMURA *et al.*, 2025).

As sínteses quantitativas refletem essa heterogeneidade. A revisão Cochrane, encerrada em 2020 e restrita a dois estudos com exenatida, classificou a certeza da evidência como baixa a muito baixa (MULVANEY *et al.*, 2020).

Meta-análise de 2025 com sete ensaios e 973 participantes não encontrou diferença significativa nas partes 1 a 4 do MDS-UPDRS avaliadas em uso de medicação — para a parte 3, −1,10 ponto (IC 95% −2,61 a 0,42; p = 0,16) —, identificando benefício apenas em escalas de humor e de cognição (ABOU ELEZZ *et al.*, 2025).

Outra meta-análise, com cinco ensaios e 708 participantes não diabéticos, obteve diferença de −2,06 pontos no MDS-UPDRS parte 3 *off-medication* (IC 95% −4,09 a −0,03), sem efeito sobre qualidade de vida ou sintomas não motores (TSAI *et al.*, 2025).

Uma estimativa dessa magnitude, com limite superior praticamente nulo, não sustenta afirmação de benefício clinicamente relevante. A **Tabela 29.2** reúne os principais ensaios.

Tabela 29.2 Principais ensaios clínicos de agonistas do receptor GLP-1 na doença de Parkinson

Estudo (ano)	Molécula e desenho	Amostra e duração	Desfecho primário	Resultado
Aviles-Olmos *et al.* (2013; 2014)	Exenatida; simples-cego, sem placebo	45 participantes; 12 meses	MDS-UPDRS parte 3 off	Melhora de 2,7 versus piora de 2,2 pontos (p = 0,037)
Athauda *et al.* (2017)	Exenatida 2 mg/semana; fase 2, duplo-cego	62 participantes; 48 semanas	MDS-UPDRS parte 3 off na semana 60	Diferença ajustada de −3,5 pontos (p = 0,0318)
Meissner *et al.* (2024)	Lixisenatida 20 µg/dia; fase 2, duplo-cego	156 participantes; 12 meses	MDS-UPDRS parte 3 em estado on	Diferença de 3,08 pontos (p = 0,007)
McGarry *et al.* (2024)	NLY01 2,5 e 5,0 mg/semana; duplo-cego	255 participantes; 36 semanas	Soma das partes 2 e 3 do MDS-UPDRS	Sem diferença (p = 0,77 e p = 0,79)
Vijiaratnam *et al.* (2025)	Exenatida 2 mg/semana; fase 3, duplo-cego	194 participantes; 96 semanas	MDS-UPDRS parte 3 off às 96 semanas	Coeficiente ajustado 0,92 (p = 0,47); objeto de *Expression of Concern*

Fonte: Elaborada pelos autores, 2026.

Segurança no paciente com doença de Parkinson

O perfil de eventos adversos é dominado pelo trato gastrintestinal. Em análise agrupada, os riscos relativos foram 2,45 (IC 95% 1,93 a 3,10) para náusea, 4,61 (IC 95% 2,06 a 10,32) para vômitos e 1,83 (IC 95% 1,17 a 2,87) para perda ponderal (ABOU ELEZZ *et al.*, 2025).

A perda de peso exige leitura distinta daquela feita na obesidade: ali é o efeito desejado, aqui pode ser um dano. Meta-análise estimou prevalência agrupada de sarcopenia de 29% (IC 95% 18% a 40%) em pacientes com doença de Parkinson, com maior incidência de quedas entre os sarcopênicos (CAI *et al.*, 2021).

Em paciente sarcopênico, de baixo peso ou frágil, perda adicional de massa muscular pode traduzir-se em quedas e piora funcional que nenhum ganho de poucos pontos em escala motora compensaria.

Há ainda interações específicas com a fisiopatologia da doença. O retardo do esvaziamento gástrico é efeito farmacológico da classe e soma-se à gastroparesia que a própria doença produz; como a levodopa é absorvida no intestino delgado proximal, essa combinação pode tornar a resposta motora errática, fenômeno já observado no primeiro estudo da série (AVILES-OLMOS *et al.*, 2013).

A disautonomia aumenta a vulnerabilidade à desidratação diante de vômitos repetidos, e injeções diárias ou semanais impõem exigência adicional a pacientes com tremor, bradicinesia ou comprometimento cognitivo.

Como as populações estudadas foram deliberadamente protegidas desses riscos (MEISSNER *et al.*, 2024), a segurança observada nos ensaios não se transfere ao paciente frágil, idoso ou em estágio avançado.

Diante de eficácia não demonstrada e de risco concreto, não há fundamento para uso desses fármacos fora de protocolos de pesquisa na doença de Parkinson.

Limites da evidência e perspectivas

A primeira explicação para a divergência entre estudos é a heterogeneidade farmacológica: exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida e NLY01 diferem em estrutura, meia-vida, cinética de receptor e formulação, e tratá-los como classe homogênea é conveniente, mas incorreto.

Soma-se a ela o acesso heterogêneo ao sistema nervoso central, praticamente não medido em humanos; sem estimativa de exposição encefálica, um ensaio negativo não distingue hipótese biológica falsa de dose insuficiente no alvo.

A segunda fonte é a seleção dos participantes e dos desfechos: os ensaios recrutaram populações distintas e usaram medidas não intercambiáveis — parte 3 do MDS-UPDRS em off, a mesma parte em on e a soma das partes 2 e 3 —, e períodos de retirada de dois a três meses não garantem a distinção entre alívio sintomático e modificação de curso.

Um terceiro conjunto de limitações é metodológico. As amostras variaram de 45 a 255 participantes e as durações de 36 a 96 semanas, dimensões modestas para detectar modificação de curso em doença de progressão lenta, e a ausência de biomarcador validado de engajamento do alvo impede confirmar que o fármaco atuou onde deveria.

Se a via do GLP-1 continuar a ser investigada, três correções de rota parecem indispensáveis: escolher compostos com exposição encefálica demonstrada em seres humanos, desenvolver biomarcadores de engajamento do alvo e de progressão, e adotar desenhos capazes de separar efeito sintomático de modificação de doença, com retiradas mais longas ou início retardado. A **Tabela 29.3** resume o estado da questão.

Tabela 29.3 O que está estabelecido, o que é provável e o que permanece não comprovado sobre os agonistas do receptor GLP-1 na doença de Parkinson

Domínio	Estabelecido	Provável	Não comprovado
Biologia do GLP-1	Efeitos metabólicos e distribuição encefálica parcial do receptor	Ações anti-inflamatórias e tróficas em modelos experimentais	Engajamento do receptor em neurônios nigrais humanos
Relação com o metabolismo	Associação entre diabetes tipo 2 e risco e progressão da doença	Participação da resistência insulínica encefálica	Relação causal e sua reversibilidade
Eficácia clínica	Tolerabilidade global aceitável em ensaios de até dois anos	Efeito motor de pequena magnitude em análises agrupadas	Benefício clinicamente relevante e modificação do curso
Aplicação prática	Indicação restrita ao contexto de pesquisa	Existência de subgrupos com resposta diferencial	Qualquer recomendação de uso fora de ensaios clínicos

Fonte: Elaborada pelos autores, 2026.

CONCLUSÃO

A via do GLP-1 reúne plausibilidade neuroendócrina genuína: o receptor existe no sistema nervoso central, sua sinalização converge para processos centrais da neurodegeneração e a associação epidemiológica entre disfunção metabólica e doença de Parkinson é consistente.

Essa plausibilidade, contudo, apoia-se em base pré-clínica bem mais sólida do que a clínica. Os ensaios randomizados produziram resultados heterogêneos, com diferenças de pequena magnitude, desfechos não intercambiáveis e ausência de confirmação no único estudo de fase 3 realizado, cuja leitura permanece condicionada a um alerta editorial em apuração.

Nenhum benefício modificador do curso da doença foi demonstrado, e não há evidência que autorize considerar essa classe tratamento sintomático: o uso de agonistas do receptor GLP-1 na doença de Parkinson permanece estritamente investigacional.

Este estudo indica que pesquisas futuras devem priorizar moléculas com exposição encefálica demonstrada em seres humanos, biomarcadores validados de engajamento do alvo e de progressão, seleção de pacientes por estágio e fenótipo e desenhos capazes de separar alívio sintomático de modificação de doença; sem esses elementos, novos ensaios tenderão a reproduzir a mesma ambiguidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU ELEZZ, A.M. *et al.* Antidiabetic drugs in Parkinson's disease: a comprehensive meta-analysis on efficacy and safety with trial sequential analysis and GRADE evaluation. Inflammopharmacology, v. 33, p. 4577, 2025. DOI: 10.1007/s10787-025-01873-0.

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

ATHAUDA, D. *et al.* Utility of neuronal-derived exosomes to examine molecular mechanisms that affect motor function in patients with Parkinson disease: a secondary analysis of the Exenatide-PD trial. JAMA Neurology, v. 76, p. 420, 2019. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0575.

AVILES-OLMOS, I. *et al.* Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. Journal of Clinical Investigation, v. 123, p. 2730, 2013. DOI: 10.1172/JCI68295.

AVILES-OLMOS, I. *et al.* Motor and cognitive advantages persist 12 months after exenatide exposure in Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, v. 4, p. 337, 2014. DOI: 10.3233/JPD-140364.

BASSIL, F. *et al.* Impaired brain insulin signalling in Parkinson's disease. Neuropathology and Applied Neurobiology, v. 48, p. e12760, 2022. DOI: 10.1111/nan.12760.

BRAUER, R. *et al.* Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabetes. Brain, v. 143, p. 3067, 2020. DOI: 10.1093/brain/awaa262.

CAI, Y. *et al.* Sarcopenia in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Neurology, v. 12, p. 598035, 2021. DOI: 10.3389/fneur.2021.598035.

CHOHAN, H. *et al.* Type 2 diabetes as a determinant of Parkinson's disease risk and progression. Movement Disorders, v. 36, p. 1420, 2021. DOI: 10.1002/mds.28551.

CHRISTENSEN, M. *et al.* Transfer of liraglutide from blood to cerebrospinal fluid is minimal in patients with type 2 diabetes. International Journal of Obesity, v. 39, p. 1651, 2015. DOI: 10.1038/ijo.2015.136.

CLINICALTRIALS.GOV. Safety and efficacy of liraglutide in Parkinson's disease. Identificador NCT02953665. Bethesda: U.S. National Library of Medicine, 2016. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02953665>. Acesso em: 30 ago. 2026.

CUMMINGS, J.L. *et al.* Efficacy and safety of oral semaglutide 14 mg (flexible dose) in early-stage symptomatic Alzheimer's disease (evoke and evoke+): two phase 3, randomised, placebo-controlled trials. The Lancet, v. 407, p. 2167, 2026. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)00459-9.

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, v. 28, p. 5767, 2026. DOI: 10.1111/dom.70760.

GABERY, S. *et al.* Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. JCI Insight, v. 5, p. e133429, 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.133429.

GUPTA, T. *et al.* Investigating the glucagon-like peptide-1 and its receptor in human brain: distribution of expression, functional implications, age-related changes and species specific characteristics. Basic and Clinical Neuroscience, v. 14, p. 341, 2023. DOI: 10.32598/bcn.2021.2554.2.

HARKAVYI, A. *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. Journal of Neuroinflammation, v. 5, p. 19, 2008. DOI: 10.1186/1742-2094-5-19.

HUNTER, K.; HÖLSCHER, C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. BMC Neuroscience, v. 13, p. 33, 2012. DOI: 10.1186/1471-2202-13-33.

KALIA, L.V.; LANG, A.E. Parkinson's disease. The Lancet, v. 386, p. 896, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.

KIMURA, Y. *et al.* Disease-modifying effect, safety and optimal dose of oral semaglutide tablets for patients with Parkinson's disease (MOST-ABLE study): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled study. BMJ Open, v. 15, p. e112318, 2025. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-112318.

LI, Y. *et al.* GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 106, p. 1285, 2009. DOI: 10.1073/pnas.0806720106.

LIU, W. *et al.* Neuroprotective effects of lixisenatide and liraglutide in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. Neuroscience, v. 303, p. 42, 2015. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.054.

McGARRY, A. *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, v. 23, p. 37, 2024. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00378-2.

MEISSNER, W.G. *et al.* Trial of lixisenatide in early Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 390, p. 1176, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2312323.

MÜLLER, T.D. *et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Molecular Metabolism, v. 30, p. 72, 2019. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.

MULVANEY, C.A. *et al.* GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 7, p. CD012990, 2020. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.

THE EDITORS OF THE LANCET. Expression of concern: exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK. The Lancet, v. 407, p. 2588, 2026.

TSAI, W.W. *et al.* GLP-1 receptor agonists in Parkinson's disease progression: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, v. 18, p. 17562864251372747, 2025. DOI: 10.1177/17562864251372747.

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, v. 405, p. 627, 2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02808-3.

YUN, S.P. *et al.* Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. Nature Medicine, v. 24, p. 931, 2018. DOI: 10.1038/s41591-018-0051-5.

ZHANG, L. *et al.* Semaglutide is neuroprotective and reduces α-synuclein levels in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, v. 9, p. 157, 2019. DOI: 10.3233/JPD-181503.