

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 49

Edição XXX

RELAÇÃO ENTRE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 EM INDIVÍDUOS COM TRANSTORNO BIPOLAR

VINICIUS CORREA DA LUZ¹
ARIANE POLIDORO BELUSSO²
CAREM LUANA MACHADO LESSA²
ESTELLA TISCHLER ELLWANGER DE ARAUJO²
GABRIEL NUNES ALESSIO²
GABRIELLE DAMIANI BRUN²
GEÓRGIA MARIA BRAUN MACHADO²
HENRIQUE BERTOLETTI HARTMANN²
LORENZO RICARDO MARCHIORI BENTO²
LUCAS BECKER DE SOUZA²
LUCAS CONY FERREIRA DA COSTA²
LUCCA RAMOS ROMBALDI²
MARTINA GUS GALBINSKI²
VALENTINA WEIS PELEGRINI²
VINICIUS CORREA DA LUZ²
RORAN DORNELLES PINTO MARQUES FERNANDES²

¹Docente da Graduação de Medicina da Universidade do Vale do Rio do Sinos (UNISINOS).

²Discente da Graduação de Medicina da Universidade do Vale do Rio do Sinos (UNISINOS).

Palavras-chave: Transtorno Bipolar; Receptores GLP-1; Saúde Mental.

DOI:

10.59290/3260689401

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é uma patologia psiquiátrica crônica, recorrente e multifatorial, que envolve interação entre fatores genéticos, biológicos e ambientais. Caracteriza-se por flutuações episódicas do humor e da energia, podendo apresentar também sintomas persistentes, como disfunção cognitiva e distúrbios do sono (LLACH *et al.*, 2026). Há uma associação entre o transtorno bipolar e condições metabólicas, sendo que cerca de 40% a 50% dos indivíduos com transtorno bipolar apresentam algum distúrbio metabólico, além de maior prevalência de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Esses achados são frequentemente atribuídos a fatores de estilo de vida, à inflamação crônica e aos efeitos colaterais de medicamentos iatrogênicos (CORREIA *et al.*, 2026).

Nesse sentido, os agonistas do GLP-1, amplamente utilizados no tratamento do diabetes, da obesidade e de outras doenças metabólicas, apresentam uma série de benefícios cardioprotetores, neuroprotetores e renoprotetores. Além do controle metabólico sistêmico, os agonistas do GLP-1 podem atuar na regulação de vias hedônicas, modulando vias dopaminérgicas (MCINTYRE, 2026). Embora existam diversos benefícios associados aos agonistas do GLP-1 no tratamento de doenças metabólicas, os possíveis efeitos sobre sintomas relacionados à depressão e ao estresse geram questionamentos quanto à sua segurança psiquiátrica. Dessa forma, o uso de agonistas do GLP-1 em pacientes com transtorno bipolar ainda é pouco explorado, tornando necessária a realização de investigações que avaliem sua eficácia e segurança nesta população (LLACH *et al.*, 2026).

Os objetivos deste estudo visam analisar a relação entre o uso de agonistas do GLP-1 e seus efeitos em indivíduos com transtorno bipolar, examinar a segurança neuropsiquiátrica dos

agonistas do GLP-1 em indivíduos com transtorno bipolar e analisar os desafios do diagnóstico diferencial na identificação de eventos adversos neuropsiquiátricos associados ao uso de agonistas do GLP-1.

MÉTODO

O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis acerca da relação entre os agonistas dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e o transtorno bipolar, considerando aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos, bem como as possíveis implicações do uso desses fármacos em indivíduos com transtorno bipolar. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, conduzida entre agosto e setembro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO. A estratégia de busca utilizou os descritores “GLP-1 receptor agonista” e “bipolar”, com o objetivo de identificar estudos relacionados à utilização dos agonistas dos receptores de GLP-1 no contexto do transtorno bipolar.

Inicialmente, foram identificados 22 estudos, sendo 12 provenientes da base PubMed/MEDLINE e 10 da base SciELO. Após a identificação das publicações, os estudos foram submetidos à análise de elegibilidade, considerando como critérios de inclusão aqueles que apresentassem relação com a temática proposta e que estivessem concluídos e disponíveis para análise. Foram excluídos estudos que ainda não estivessem concluídos e aqueles cujo foco principal não estivesse relacionado ao transtorno bipolar.

Após a aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 11 estudos, sendo 9 artigos científicos e 2 relatos de caso. Os estudos selecionados foram submetidos à leitura e análise de seu conteúdo, com extração das informações pertinentes ao objetivo da pesquisa. Os dados

obtidos foram analisados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas, contemplando os principais aspectos relacionados à associação entre os agonistas dos receptores de GLP-1 e o transtorno bipolar, incluindo mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, possíveis efeitos terapêuticos e implicações para a prática clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados convergem em descrever os agonistas de GLP-1 como potenciais agentes benéficos adjuvantes em domínios psicopatológicos do transtorno bipolar por atuarem em vias metabólicas, inflamatórias, neuroendócrinas e neurotróficas que também participam da fisiopatologia dos sintomas psiquiátricos (LLACH *et al.*, 2026). Análises genéticas de Randomização Mendeliana sugerem um papel protetor causal da ativação do gene GLP1R contra ansiedade, depressão e transtorno bipolar. No plano pré-clínico, em modelos de mania, a liraglutida exibiu efeitos antimaníacos equivalentes ao valproato e sinérgicos ao lítio, atenuando a hiperlocomoção e o estresse oxidativo. Clinicamente, estudos abertos demonstraram melhora cognitiva após quatro semanas de liraglutida, e ensaios em pacientes bipolares obesos confirmaram a perda de peso e controle da compulsão alimentar de forma segura e sem desestabilização do humor (ZHENG *et al.*, 2026).

Sinais específicos de farmacovigilância identificados via VigiBase, que associaram a semaglutida a um aumento nas notificações de depressão (aROR 1,70; 95% CI 1,57–1,84) e suicidalidade (aROR 1,45; 95% CI 1,29–1,63) em pacientes com obesidade. Entretanto, para o subgrupo de transtornos maníacos e bipolares, os sinais foram neutros ou reduzidos (aROR 0,84) (NISHIDA *et al.*, 2025).

No entanto, a evidência clínica específica em transtorno bipolar ainda é inicial, existem poucos estudos retrospectivos diretamente relacionados a essa população. Assim, os resultados disponíveis devem ser interpretados como promissores, mas ainda insuficientes para confirmar eficácia psiquiátrica específica (LLACH *et al.*, 2026).

Definição e epidemiologia

O Transtorno Bipolar (TB) é uma condição psiquiátrica crônica e incapacitante, caracterizada pela ocorrência recorrente de episódios de alteração de humor, com importante repercussão funcional e elevada prevalência de comorbidades clínicas e metabólicas. Tendo em vista que os tratamentos tradicionais falham com frequência perante esse processo, faz-se necessária a busca por novas abordagens (LLACH *et al.*, 2025). Dentre essas comorbidades, destaca-se a Síndrome Metabólica (SMet) que engloba diversos fatores de risco cardiometabólicos incluindo a obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial crônica (CORREIA *et al.*, 2026).

A abordagem da SMet mostra-se particularmente relevante no contexto do TB, uma vez que essa comorbidade acomete entre 40% e 50% dos indivíduos com o transtorno, representando uma prevalência aproximadamente duas vezes maior do que a observada na população em geral. Esse cenário evidencia uma importante carga de risco metabólico nessa população. Em indivíduos com TB, a presença da SMet está associada ao aumento do risco de mortalidade precoce, podendo reduzir a expectativa de vida em aproximadamente 10 a 20 anos. Ademais, a condição pode contribuir para o agravamento do declínio cognitivo e desfechos psiquiátricos desfavoráveis (CORREIA *et al.*, 2026).

Apesar de sua gravidade, a saúde metabólica do paciente bipolar permanece frequentemente subdiagnosticada e subtratada no âmbito dos cuidados psiquiátricos, o que reforça a importância da identificação precoce dos fatores de risco cardiometabólicos e da busca por estratégias terapêuticas que minimizem esses efeitos (CORREIA *et al.*, 2026).

Nesse contexto, vale definir os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs), como a dulaglutida, a liraglutida e a semaglutida, que são uma classe terapêutica amplamente utilizada no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e da obesidade, os quais possuem grande relevância clínica no contexto de pacientes com risco metabólico elevado. (NISHIDA *et al.*, 2025).

Essas substâncias mimetizam o GLP-1 endógeno, estimulando a secreção de insulina dependente de glicose, retardando o esvaziamento gástrico e promovendo a saciedade. Para além do controle glicêmico, evidências crescentes demonstram que os GLP-1 RAs exercem efeitos cardioprotetores, neuroprotetores e renoprotetores, consolidando-os como uma estratégia terapêutica promissora no manejo de diversos distúrbios metabólicos (NISHIDA *et al.*, 2025).

Para além das importantes ações metabólicas e cardiometabólicas, os GLP-1 RAs atuam diretamente no sistema nervoso central (SNC), de modo que seus receptores estão amplamente distribuídos em estruturas do sistema límbico, hipotálamo e tronco encefálico (NISHIDA *et al.*, 2025). Dessa forma, tais medicações surgiram como candidatas promissoras para uma série de condições neuropsiquiátricas, devido aos amplos efeitos neurobiológicos (LLACH *et al.*, 2025).

A epidemiologia dos eventos adversos psiquiátricos associados a essa classe de medicamentos revela um perfil demográfico caracteri-

zado pela predominância de indivíduos do sexo feminino, especialmente na faixa etária entre 45 a 65 anos. Outrossim, uma proporção expressiva desses relatos foram classificados como graves de acordo com os parâmetros empregados pelos sistemas de farmacovigilância (NISHIDA *et al.*, 2025). Esses achados reforçam a importância do monitoramento da segurança neuropsiquiátrica dos agonistas do receptor de GLP-1 RAs, particularmente em indivíduos com transtornos psiquiátricos preexistentes, como o TB.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do Transtorno Bipolar (TB) envolve disfunção na neurotransmissão, neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e resistência à insulina central e periférica (Llach *et al.*, 2026). Os receptores de GLP-1 estão amplamente distribuídos em regiões cerebrais ligadas à regulação do humor e à cognição, como córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e hipotálamo, e os GLP-1 RAs atravessam a barreira hematoencefálica e alcançam diretamente essas estruturas — o que sustenta a hipótese de que seus efeitos vão além do controle metabólico periférico (NISHIDA *et al.*, 2025).

Episódios de mania associam-se à hiperatividade dopaminérgica e glutamatérgica, enquanto a depressão relaciona-se à redução desses sistemas e da sinalização GABAérgica. Nesse ponto, os GLP-1 RAs aumentam correntes GABAérgicas no hipocampo, reduzem a transmissão glutamatérgica excitatória em áreas de recompensa e modulam o turnover dopaminérgico via receptores D2 (LLACH *et al.*, 2026).

Já em relação à neuroinflamação, pacientes com TB apresentam citocinas pró-inflamatórias elevadas (IL-6, TNF- α , IL-1 β) mesmo em pe-

ríodos de eutímia, com ativação microglial que compromete a neurotransmissão e a integridade da barreira hematoencefálica (CORREIA *et al.*, 2026). Os GLP-1 RAs inibem a ativação de NF- κ B, atenuam a ativação microglial e aumentam a IL-10, citocina anti-inflamatória (LLACH *et al.*, 2026).

No plano mitocondrial, o TB cursa com redução da produção de ATP e aumento de marcadores de estresse oxidativo, o que compromete a atividade elétrica neuronal. Em modelos pré-clínicos, os GLP-1 RAs restauraram a atividade do ciclo de Krebs, reduziram espécies reativas de oxigênio e ativaram a via Nrf2 de defesa antioxidante. Também aumentaram a expressão de BDNF — biomarcador tipicamente reduzido no TB — e promoveram neurogênese hipocampal (LLACH *et al.*, 2026).

O eixo HPA, hiperativado tanto em episódios de mania quanto em períodos intercríticos no TB, responde de forma variável aos GLP-1 RAs: agentes de ação curta como exendina-4 e liraglutida induziram hiperatividade transitória do eixo em roedores, enquanto a dulaglutida semanal não alterou a função do eixo HPA em humanos saudáveis (LLACH *et al.*, 2026).

Análises de randomização mendeliana, usando variantes do gene GLP1R como instrumentos causais, associaram maior expressão do receptor a menor risco de ansiedade, depressão e transtorno bipolar (ZHENG *et al.*, 2026).

Manifestações clínicas dos transtornos psiquiátricos

O transtorno bipolar apresenta curso clínico heterogêneo, caracterizado pela ocorrência de episódios de alteração do humor, energia e nível de atividade, com diferentes graus de repercussão sobre o funcionamento social, ocupacional e interpessoal. Sua apresentação envolve episódios de mania ou hipomania e episódios depressivos, podendo também ocorrer sintomas com

características mistas. A intensidade, duração e frequência desses episódios variam entre os indivíduos e ao longo da evolução da doença, o que contribui para a diversidade de suas manifestações clínicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O episódio maníaco é caracterizado por um período de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, acompanhado por aumento anormal da energia ou da atividade. Entre as manifestações mais frequentes estão autoestima aumentada ou grandiosidade, redução da necessidade de sono, maior pressão para falar, fuga de ideias ou sensação de pensamento acelerado, distraibilidade, aumento da atividade direcionada a objetivos e envolvimento excessivo em atividades com potencial para consequências negativas. A intensidade dos sintomas pode ocasionar prejuízo importante no funcionamento social ou profissional, necessidade de hospitalização e, em alguns casos, presença de sintomas psicóticos. A hipomania apresenta manifestações semelhantes, porém com menor intensidade, sem prejuízo acentuado do funcionamento social ou profissional e sem características psicóticas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os episódios depressivos, por sua vez, podem se manifestar por humor deprimido, perda de interesse ou prazer, alterações do apetite e do peso, distúrbios do sono, fadiga ou perda de energia, agitação ou retardo psicomotor, dificuldade de concentração e tomada de decisões, sentimentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida. O comprometimento funcional pode ser significativo e variar de acordo com a intensidade e a duração do episódio. Além das apresentações mais típicas, sintomas ansiosos e características mistas podem acompanhar diferentes fases da doença, aumentando a complexidade de sua

expressão clínica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

As manifestações clínicas do transtorno bipolar não se restringem, entretanto, aos episódios agudos de alteração do humor. Mesmo fora desses períodos, alguns indivíduos podem apresentar sintomas residuais, alterações do sono, dificuldades cognitivas e comprometimento do funcionamento psicossocial. Essa variabilidade ao longo do curso da doença reforça a importância de uma avaliação clínica que considere não apenas a presença de episódios de mania, hipomania ou depressão, mas também seu impacto global sobre a funcionalidade e a qualidade de vida do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Outro aspecto relevante é a elevada ocorrência de alterações metabólicas nessa população. Sobrepeso, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e síndrome metabólica são frequentes em indivíduos com transtorno bipolar e podem coexistir com alterações de apetite, peso corporal, sono e nível de atividade física. Essas condições contribuem para o aumento da morbidade e podem estar relacionadas tanto a fatores associados ao próprio transtorno e ao estilo de vida quanto ao uso prolongado de determinados psicofármacos (CORREIA *et al.*, 2026).

Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) têm despertado interesse crescente no transtorno bipolar. Seus efeitos já conhecidos sobre peso corporal e parâmetros metabólicos são particularmente relevantes diante da elevada carga de alterações metabólicas observada nesses indivíduos. Paralelamente, estudos recentes têm investigado possíveis repercussões dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre sintomas de humor e outros desfechos neuropsiquiátricos. Entretanto, as evidências específicas

para indivíduos com transtorno bipolar ainda são limitadas, não permitindo estabelecer de forma definitiva benefícios diretos sobre as manifestações psiquiátricas da doença (LLACH *et al.*, 2026; PIERRET *et al.*, 2025).

Dessa forma, a avaliação das manifestações clínicas de indivíduos com transtorno bipolar no contexto dos agonistas do receptor de GLP-1 deve considerar conjuntamente a evolução dos sintomas afetivos e a presença de alterações de peso, apetite e perfil metabólico. A sobreposição desses componentes ajuda a compreender por que essa classe farmacológica tem sido investigada nessa população, embora seus possíveis efeitos específicos sobre a expressão clínica do transtorno bipolar ainda necessitem de maior esclarecimento (LLACH *et al.*, 2026).

Exames laboratoriais e monitoramento da eficácia

A avaliação laboratorial de indivíduos com TB em uso de agonistas de GLP-1 deve abordar parâmetros metabólicos e de segurança dos psicofármacos utilizados concomitantemente. A glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c) permitem identificar alterações do metabolismo glicêmico e acompanhar a resposta ao tratamento, especialmente em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. O perfil lipídico, incluindo colesterol total, LDL, HDL e triglicérides, complementa a avaliação do risco cardiometabólico. Esses parâmetros devem ser obtidos inicialmente e comparados com os resultados subsequentes, considerando as condições clínicas e as mudanças terapêuticas (CORREIA *et al.*, 2026).

Quanto à periodicidade, Correia *et al.* (2026) descrevem avaliação metabólica inicial, reavaliação em aproximadamente três meses e acompanhamento posterior a cada seis a doze meses, conforme o parâmetro analisado e o risco individual. Esse esquema corresponde ao

monitoramento metabólico geral no transtorno bipolar, não constituindo um protocolo específico para o uso de agonistas de GLP-1. Alterações glicêmicas, dislipidemia e ajustes no tratamento podem exigir avaliações mais frequentes. A redução da HbA1c e da glicemia, quando inicialmente elevadas, permite documentar a eficácia glicêmica, enquanto a evolução do perfil lipídico auxilia na avaliação dos resultados metabólicos globais (CORREIA *et al.*, 2026; LLACH *et al.*, 2026).

Nos pacientes que utilizam lítio, destacam-se a dosagem sérica desse medicamento, denominada litemia, e a avaliação da função renal e dos eletrólitos. Creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada, ureia e sódio contribuem para identificar condições que podem comprometer a eliminação do lítio e favorecer sua toxicidade. A vigilância torna-se particularmente relevante diante de vômitos, diarreia ou redução da ingestão hídrica durante o tratamento com agonistas de GLP-1. Entretanto, resultados renais aparentemente preservados não excluem intoxicação, tornando necessária a interpretação conjunta da litemia e das manifestações clínicas (KOTTA *et al.*, 2026).

Essa precaução é ilustrada pelo relato de Kotta *et al.* (2026), no qual uma paciente apresentou neurotoxicidade e litemia de 2,93 mmol/L após introdução e titulação de tirzepatida, em um contexto que também envolveu aumento da dose de lítio e depleção de volume. O caso reforça a necessidade de intensificar o acompanhamento laboratorial após mudanças terapêuticas ou surgimento de sintomas sugestivos de intoxicação. Contudo, os estudos analisados não estabelecem uma periodicidade validada de dosagem do lítio especificamente para essa associação, devendo o intervalo ser individualizado.

Outros exames devem ser definidos conforme o tratamento psiquiátrico e as comorbi-

dades. A avaliação periódica da função tireoideana é especialmente relevante em usuários de lítio, pois alterações tireoidianas podem contribuir para mudanças de peso e piora dos sintomas afetivos. Em pacientes tratados com valproato, devem ser acompanhadas as enzimas hepáticas e a contagem de plaquetas, visando identificar hepatotoxicidade e trombocitopenia. A investigação hepática também pode auxiliar na avaliação de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. Esses exames se relacionam à segurança do tratamento e às condições coexistentes, e não à mensuração direta da eficácia dos agonistas de GLP-1 (CORREIA *et al.*, 2026).

Embora os artigos discutam mecanismos inflamatórios, neurotróficos e de resistência à insulina envolvidos no transtorno bipolar, não apresentam validação de biomarcadores laboratoriais para monitorar rotineiramente uma resposta psiquiátrica aos agonistas de GLP-1. Assim, a melhora da HbA1c ou do perfil lipídico indica benefício metabólico, mas não comprova estabilização do humor. O acompanhamento laboratorial deve concentrar-se nos indicadores metabólicos e na detecção de toxicidade, enquanto a eficácia sobre os sintomas psiquiátricos permanece dependente de avaliação clínica (LLACH *et al.*, 2026).

Exames de imagem

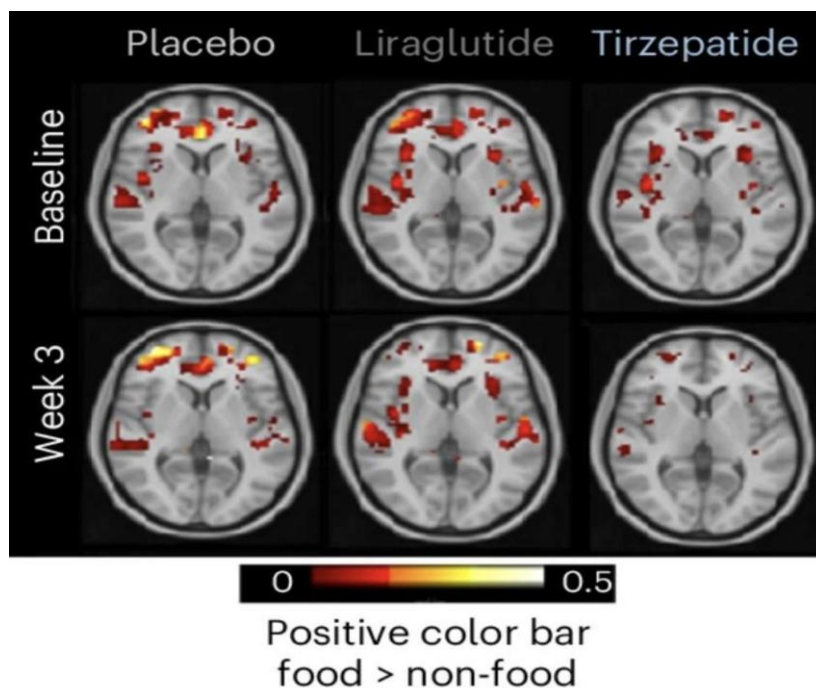
Os métodos de neuroimagem têm contribuído para a investigação dos possíveis efeitos centrais dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs). Embora as evidências específicas em indivíduos com transtorno bipolar (TB) ainda sejam limitadas, existe plausibilidade biológica para esses efeitos, uma vez que os GLP-1RAs atravessam a barreira hematoencefálica e alcançam regiões envolvidas na regulação do humor, da cognição e do comportamento, incluindo hipo-

campo, amígdala, córtex pré-frontal, hipotálamo e tronco encefálico. Dessa forma, técnicas de neuroimagem funcional têm sido utilizadas para investigar possíveis modificações na atividade e na conectividade de circuitos cerebrais potencialmente relevantes para os transtornos psiquiátricos (MARTIN *et al.*, 2025).

Em estudo mais recente, Martin *et al.* avaliaram os efeitos precoces da tirzepatida sobre o comportamento alimentar e a atividade cerebral em adultos com sobrepeso ou obesidade. Os participantes foram randomizados para tirzepatida, placebo ou liraglutida, sendo utilizada

ressonância magnética funcional dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD-fMRI) durante a visualização de imagens de alimentos e objetos não alimentares. Após três semanas, a tirzepatida, em comparação ao placebo, reduziu significativamente a ativação cerebral em resposta a imagens de alimentos ricos em gordura e açúcar em regiões como giro frontal medial, giro do cíngulo, hipocampo e córtex orbitofrontal. Para essa categoria de estímulos, não foram encontradas diferenças significativas entre liraglutida e placebo (GARAKANI, 2026) (**Figura 49.1**).

Figura 49.1 Efeitos dos agonistas incretínicos sobre a ativação cerebral em resposta a estímulos alimentares. Imagens de BOLD-fMRI demonstrando a ativação cerebral diante de imagens de alimentos ricos em gordura e açúcar em comparação a objetos não alimentares, no início do estudo e após três semanas de tratamento com placebo, liraglutida ou tirzepatida. Na análise quantitativa, a tirzepatida reduziu significativamente a ativação, em comparação ao placebo, no giro frontal medial, giro do cíngulo, hipocampo e córtex orbitofrontal



Fonte Martin *et al.* (2025), Figura 4c.

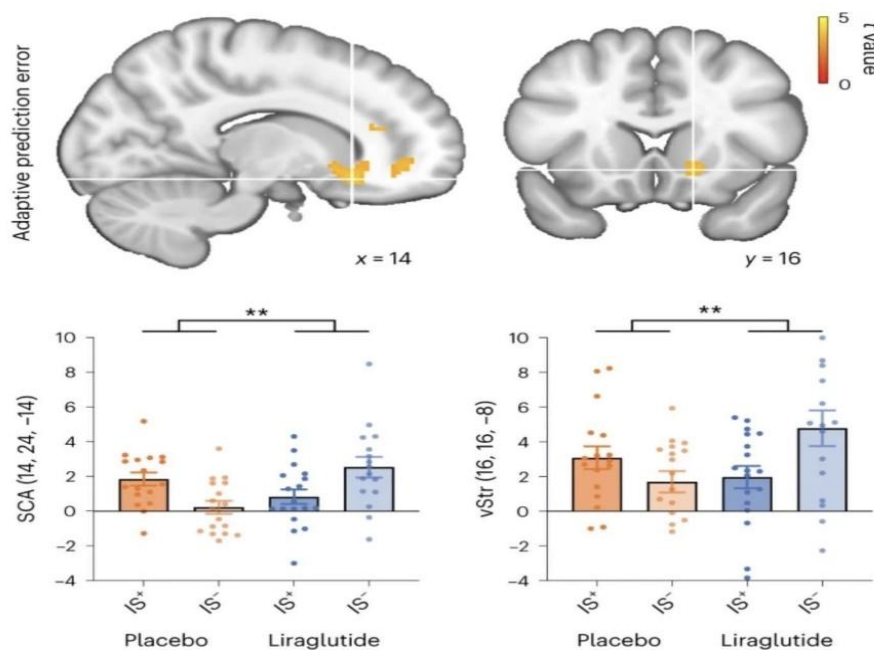
Outro estudo de fMRI, conduzido por Hanssen *et al.*, investigou a influência da liraglutida sobre mecanismos cerebrais relacionados à aprendizagem associativa em indivíduos com obesidade e diferentes graus de sensibilidade à insulina. Na condição placebo, indivi-

duos com sensibilidade à insulina prejudicada apresentaram menor adaptação da aprendizagem. A administração de liraglutida aumentou a codificação neural do erro de predição adaptativo nesse grupo, com efeitos identificados na área cingulada subgenual (SCA) e no estriado

ventral (vStr), estendendo-se ao núcleo accumbens. Esses resultados indicam modulação de regiões pertencentes à via mesoaccumbens,

relacionada aos processos de aprendizagem, motivação e recompensa (HANSEN *et al.*, 2023) (**Figura 49.2**).

Figura 49.2 Efeito da liraglutida sobre a atividade cerebral relacionada à aprendizagem associativa. Mapas de fMRI demonstrando regiões envolvidas na codificação do erro de predição adaptativo e os respectivos dados da área cingulada subgenual (SCA) e do estriado ventral (vStr). A liraglutida aumentou a codificação do erro de predição adaptativo nos indivíduos com sensibilidade à insulina prejudicada (IS-), com envolvimento de regiões da via mesoaccumbens



Fonte: Hansen *et al.* (2023).

Os achados dessas duas investigações são relevantes por demonstrarem que intervenções farmacológicas envolvendo a sinalização do GLP-1 podem produzir alterações funcionais mensuráveis em regiões relacionadas à recompensa, motivação, aprendizagem e processamento de estímulos alimentares. Contudo, ambos os estudos foram realizados em populações com sobrepeso ou obesidade, e não especificamente em indivíduos com TB. Portanto, as alterações observadas não devem ser interpretadas como demonstração de modulação desses circuitos no transtorno bipolar, mas como evidências mecanísticas que sustentam a investigação dos possíveis efeitos centrais desses fármacos (HANSEN *et al.*, 2023).

Manejo terapêutico

Atualmente, os agonistas do receptor de GLP-1 não fazem parte do tratamento específico dos episódios maníacos ou depressivos do transtorno bipolar. Nessa população, sua principal aplicação está relacionada ao manejo das alterações metabólicas, especialmente sobrepeso, obesidade e ganho de peso associado ao uso de psicofármacos. Dessa forma, esses medicamentos podem ser considerados como opção complementar quando houver indicação metabólica, sem substituir estabilizadores do humor ou outros tratamentos já estabelecidos para o transtorno bipolar (LLACH *et al.*, 2026; CORREIA *et al.*, 2026).

O manejo dessas alterações, entretanto, não deve se limitar à introdução de uma nova medicação. A elevada frequência de síndrome metabólica em indivíduos com transtorno bipolar reforça a necessidade de uma abordagem integrada, incluindo orientação nutricional, prática regular de atividade física e acompanhamento dos fatores de risco cardiometabólicos. Nesse contexto, o uso dos agonistas de GLP-1 deve considerar também a estabilidade do quadro psiquiátrico e o tratamento farmacológico já utilizado pelo paciente, inserindo-se em uma estratégia de cuidado que integre acompanhamento metabólico e seguimento psiquiátrico regular (CORREIA *et al.*, 2026).

Entre os agonistas do receptor de GLP-1 avaliados em indivíduos com transtorno bipolar, a liraglutida apresenta algumas das evidências clínicas mais diretamente aplicáveis a essa população. Em pacientes clinicamente estáveis e com sobrepeso ou obesidade, seu uso esteve associado à redução do peso corporal, do índice de massa corporal e da hemoglobina glicada, além de melhora da percepção de fome e da frequência de episódios de compulsão alimentar. No mesmo estudo, não foi observado aumento significativo de eventos adversos neuropsiquiátricos. Esses resultados reforçam sua possível utilidade no manejo das comorbidades metabólicas do transtorno bipolar, embora não demonstrem efeito terapêutico específico sobre os episódios de humor (LLACH *et al.*, 2026).

Além dos benefícios metabólicos, alguns estudos têm investigado possíveis efeitos dos agonistas de GLP-1 sobre aspectos cognitivos e neuropsiquiátricos. Em estudo aberto envolvendo pacientes com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior com disfunção executiva, a liraglutida associada ao tratamento habitual foi acompanhada por melhora em medidas de função executiva e desempenho cognitivo após quatro semanas. Entretanto, o número

reduzido de participantes, a ausência de grupo controle e o desenho do estudo limitam a interpretação dos resultados, não permitindo atribuir de forma definitiva a melhora observada à intervenção (LLACH *et al.*, 2026).

Achados experimentais também levantam a hipótese de atuação dessa classe sobre mecanismos relacionados à regulação do humor. Em modelos animais de mania, a liraglutida esteve associada à redução da hiperlocomoção e de déficits cognitivos, apresentando resultados adicionais quando utilizada em conjunto com o lítio. Em outro modelo experimental, foram observados efeitos comparáveis aos do valproato. Apesar disso, trata-se de evidência pré-clínica, ainda não reproduzida adequadamente em indivíduos com transtorno bipolar. Portanto, os dados disponíveis não sustentam, até o momento, a utilização dos agonistas de GLP-1 como estabilizadores do humor na prática clínica (LLACH *et al.*, 2026).

Outro aspecto relevante é a utilização concomitante com lítio. Relatos recentes descrevem episódios de toxicidade após a introdução ou titulação de agonistas de GLP-1. Como o lítio apresenta janela terapêutica estreita, o surgimento de sintomas gastrointestinais, sinais de desidratação ou alterações neurológicas deve motivar avaliação clínica e monitoramento adequado, especialmente após mudanças recentes no tratamento (KOTTA *et al.*, 2026).

Diante disso, os agonistas do receptor de GLP-1 apresentam atualmente aplicação mais bem estabelecida no controle das alterações metabólicas associadas ao transtorno bipolar. Os achados relacionados à cognição e a possíveis efeitos sobre mecanismos envolvidos na regulação do humor são promissores, mas permanecem insuficientes para justificar seu uso como tratamento dos sintomas psiquiátricos. Dessa forma, são necessários estudos clínicos controlados e especificamente conduzidos em

pacientes com transtorno bipolar para esclarecer sua eficácia, segurança e eventual papel terapêutico para além do controle metabólico (LLACH *et al.*, 2026; MCINTYRE, 2026).

Complicações psiquiátricas

Embora os efeitos da utilização dos agonistas do receptor de GLP-1 tenham se demonstrado eficazes para diversas condições neuropsiquiátricas, incluindo, evidentemente, o Transtorno Bipolar (TB), é relevante também enfatizar possíveis complicações psiquiátricas atreladas ao uso dos agonistas (ZHENG *et al.*, 2026).

Em uma análise de dados recebidos pelo *FDA Adverse Event Reporting System* (Sistema de Notificação de Eventos Adversos do FDA) e pela *European Medicine Agencies*, a agência federal americana reportou uma possível relação entre o aumento de episódios depressivos e ideação suicida com a utilização dos agonistas de GLP-1. Juntamente dessa observação do *FDA*, a relação acaba sendo sustentada pela *VigiBase* (banco de dados global de segurança de medicamentos) da Organização Mundial de Saúde, em que também foram encontrados dados que também defendem que os antagonistas influenciam em ideações suicidas (CORREIA *et al.*, 2026).

A análise atrela o comportamento suicida principalmente com semaglutida e a liraglutida, os principais ativos utilizados para a imitação do hormônio GLP-1, uma vez que os ativos já haviam sido previamente investigados quando casos de ideação suicida e auto lesão começaram a ser reportados em usuários de medicamentos como *Ozempic*, *Saxenda* e *Wegovy* (CORREIA *et al.*, 2026).

Mesmo que os achados do FDA e da Organização Mundial de Saúde sejam válidos como uma espécie de “aviso premeditado”, é de suma importância destacar que a análise não é consistente o suficiente e é baseada predomi-

nantemente em hipóteses enviesadas, além de falhar na sustentação de variáveis de confusão (variações externas que influenciam causa e efeito) e de apresentar porcentagens baixas de risco real, além de que, em contraponto, o uso de agonistas de GLP-1 foi apontado como um fator auxiliar na diminuição do risco de tentativas de suicídio e de suicídios consumados - dado esse, ironicamente, também sustentado pela *VigiBase* da Organização Mundial da saúde (CORREIA *et al.*, 2026).

Diagnóstico diferencial entre oscilações afetivas primárias do transtorno bipolar, viés de confusão por indicação e efeitos colaterais neuropsiquiátricos dos agonistas de GLP-1

O primeiro desafio diagnóstico é diferenciar se quadros de alteração de humor e irritabilidade são sintomas de um episódio bipolar ou efeitos neuropsíquicos de um fármaco (GARAKANI, 2026). Embora os ensaios clínicos sugiram a segurança mental geral dessas terapias, a introdução de novos agentes como a tirzepatida pode estar temporalmente associada ao surgimento de alterações psicopatológicas agudas que mimetizam episódios bipolares mistos ou disfóricos, incluindo extrema labilidade emocional, raiva, irritabilidade e surtos de agressividade física, sintomas que cessam de forma robusta após a suspensão do tratamento (GARAKANI, 2026). Portanto, a elucidação diagnóstica repousa no monitoramento clínico contínuo e no rastreio rigoroso da relação temporal entre o início ou titulação da dose do agonista de GLP-1 e a eclosão de sintomas de humor e comportamento (GARAKANI, 2026).

Outro aspecto relevante aborda o diagnóstico diferencial epidemiológico por meio do viés de confusão por indicação, alertando que a detecção de sinais de ansiedade, depressão e ideação suicida em registros de mundo real pode refletir a carga psicopatológica intrínseca das condições de base (como obesidade e dia-

betes) e não uma ação biológica direta do fármaco (ZHENG *et al.*, 2026). Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam uma prevalência de transtornos afetivos duas vezes maior do que a população geral (ZHENG *et al.*, 2026), além de comumente sofrerem com a condição de *diabetes distress* (DD), que afeta cerca de 45% dos pacientes globalmente (ZHENG *et al.*, 2026). Da mesma forma, adolescentes na coorte de obesidade demonstram risco drasticamente elevado de sofrimento psíquico, com meninas apresentando probabilidade 43% maior e meninos 33% maiores de desenvolver ansiedade e depressão em comparação com a população geral (ZHENG *et al.*, 2026). Quando analisados sob o crivo de ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, os agonistas de GLP-1 não demonstram aumento no risco de eventos psiquiátricos, evidenciando que os alertas de farmacovigilância decorrem da alta vulnerabilidade basal destas populações metabólicas e não de um efeito deletério direto das drogas (PIERRET *et al.*, 2025).

Por fim, um desafio clínico crítico na prática psiquiátrica reside na diferenciação de sintomas digestivos comuns, visto que náuseas

e vômitos persistentes constituem tanto os efeitos colaterais mais prevalentes e típicos do início dos agonistas de GLP-1 quanto às manifestações clínicas iniciais clássicas da toxicidade moderada por lítio (KOTTA *et al.*, 2026). Assumir erroneamente que episódios de vômitos diários são apenas intolerâncias gástricas ao emagrecedor pode mascarar uma intoxicação por lítio em evolução, atrasando o diagnóstico e culminando em encefalopatia grave e delirium (KOTTA *et al.*, 2026). Biologicamente, os agonistas de GLP-1 reduzem a secreção ácida estomacal e atrasam o esvaziamento gástrico, o que aumenta o pH estomacal e altera a ionização do carbonato de lítio, elevando sua biodisponibilidade para absorção (KOTTA *et al.*, 2026). Esse quadro de risco é agravado pelo efeito hipodipsico central desses agentes, que predispõem os pacientes à desidratação e consequentemente à retenção tubular renal de lítio (KOTTA *et al.*, 2026), além do fato de que a perda de peso rápida induzida pela droga pode reduzir a depuração renal de lítio, a qual é fisiologicamente maior em pacientes obesos do que em pessoas com peso normal (KOTTA *et al.*, 2026) (**Tabela 49.1**).

Prognóstico e evolução de longo prazo

Tabela 49.1 Fatores associados ao prognóstico de longo prazo em indivíduos com transtorno bipolar e alterações metabólicas

Fator prognóstico	Impacto esperado na evolução de longo prazo	Implicação clínica
Síndrome metabólica	Aumento do risco cardiovascular, diabetes tipo 2 e mortalidade prematura	Monitoramento regular de peso, glicemia, lipídios e pressão arterial
Agonistas de GLP-1	Potencial melhora de peso, controle glicêmico e risco cardiometabólico	Uso promissor, mas ainda dependente de mais estudos em transtorno bipolar
Cuidado multidisciplinar	Melhor adesão, prevenção de complicações e acompanhamento integral	Integração entre psiquiatria, clínica médica, nutrição e educação terapêutica
Uso de psicofármacos com efeito metabólico	Possível ganho de peso, resistência à insulina e dislipidemia	Escolha terapêutica individualizada e vigilância metabólica
Obesidade e resistência à insulina	Maior carga cardiometabólica e possível piora funcional	Intervenções de estilo de vida e avaliação de terapias adjuvantes

Fonte: Adaptado de Llach *et al.* (2026) e Correia *et al.* (2026).

O prognóstico dos indivíduos com transtorno bipolar deve ser compreendido a partir de sua natureza crônica, recorrente e frequentemente associada a prejuízos funcionais, sintomas subsindrômicos persistentes e elevada carga de comorbidades clínicas. Mesmo nos períodos de eutimia, muitos pacientes podem apresentar alterações cognitivas, distúrbios do sono, mudanças no apetite e vulnerabilidade a novos episódios de humor, o que reforça a necessidade de acompanhamento contínuo e de estratégias terapêuticas voltadas não apenas ao controle agudo dos sintomas, mas também à recuperação funcional e à prevenção de complicações a longo prazo (LLACH *et al.*, 2026).

Nesse contexto, a presença de síndrome metabólica exerce impacto negativo importante sobre a evolução clínica do transtorno bipolar. Correia *et al.* (2026) destacam que essa comorbidade aumenta o risco de doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, mortalidade prematura, comprometimento cognitivo, pior resposta terapêutica, pior qualidade de vida e maior risco de hospitalizações. Além disso, estima-se que a síndrome metabólica acometa cerca de 40% a 50% dos indivíduos com transtorno bipolar, valor superior ao observado na população geral, contribuindo para uma redução média de 10 a 20 anos na expectativa de vida desses pacientes (CORREIA *et al.*, 2026).

A evolução de longo prazo também é influenciada pelo tratamento farmacológico utilizado para estabilização do humor. Embora antipsicóticos e estabilizadores de humor sejam essenciais no manejo do transtorno bipolar, alguns desses fármacos, especialmente antipsicóticos de segunda geração e determinados estabilizadores, estão associados a ganho ponderal, resistência à insulina, dislipidemia e maior risco de diabetes tipo 2. Dessa forma, o prognóstico depende do equilíbrio entre eficá-

cia psiquiátrica e segurança metabólica, sendo indispensável o monitoramento sistemático de peso, índice de massa corporal, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia de jejum e perfil lipídico ao longo do seguimento (CORREIA *et al.*, 2026).

Os agonistas do receptor de GLP-1 surgem como uma estratégia potencialmente relevante nesse cenário, sobretudo para pacientes com transtorno bipolar que apresentam obesidade, síndrome metabólica, ganho de peso induzido por psicofármacos ou risco cardiometabólico elevado. Segundo Llach *et al.* (2026), esses fármacos apresentam ações pleiotrópicas sobre vias relacionadas à fisiopatologia do transtorno bipolar, incluindo neurotransmissão, neuroinflamação, estresse oxidativo, função mitocondrial, sinalização neurotrófica e metabolismo da glicose. Assim, em perspectiva prognóstica, os GLP-1 RAs podem representar uma alternativa adjuvante promissora por atuar simultaneamente em dimensões metabólicas e neuropsiquiátricas do transtorno (LLACH *et al.*, 2026).

Dessa forma, a evolução favorável a longo prazo não depende apenas da introdução de uma nova medicação, mas de um modelo de cuidado integrado. Correia *et al.* (2026) reforçam que o manejo da síndrome metabólica no transtorno bipolar deve envolver acompanhamento psiquiátrico, monitoramento metabólico, orientação nutricional, atividade física, educação terapêutica e participação de equipe multidisciplinar. Os GLP-1 RAs, quando indicados, devem ser incorporados a esse plano amplo de cuidado, e não utilizados como intervenção isolada.

Portanto, o prognóstico dos pacientes com transtorno bipolar e alterações metabólicas pode ser mais favorável quando há identificação precoce dos fatores de risco, acompanhamento contínuo e integração entre saúde mental

e saúde cardiometabólica. Os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma possibilidade terapêutica promissora para melhorar desfechos metabólicos e, possivelmente, alguns aspectos neuropsiquiátricos e funcionais. Contudo, ainda são necessários ensaios clínicos controlados, estudos longitudinais e investigações específicas em indivíduos com transtorno bipolar para confirmar sua eficácia, segurança, duração ideal de tratamento, perfil de pacientes mais beneficiados e impacto real sobre desfechos de longo prazo (LLACH *et al.*, 2026; CORREIA *et al.*, 2026).

CONCLUSÃO

A análise dos estudos selecionados evidencia que os agonistas dos receptores do GLP-1 apresentam potencial para exercer efeitos tanto favoráveis quanto desfavoráveis sobre manifestações relacionadas ao transtorno bipolar. Os resultados sugerem que a liraglutida está asso-

ciada a efeitos predominantemente positivos sobre transtornos psiquiátricos, enquanto a semaglutida pode estar relacionada a efeitos potencialmente adversos, embora estes tenham apresentado menor intensidade especificamente em relação às manifestações bipolares e maníacas.

Dessa forma, estes resultados ressaltam a necessidade de cuidado sobre a medicação de pessoas bipolares, considerando os possíveis efeitos maléficos neste indivíduo, mas também sugerem que certas medicações podem apresentar efeito positivo sobre a condição. São necessários estudos adicionais, com maior número de participantes e acompanhamento mais prolongado, a fim de esclarecer os mecanismos envolvidos e determinar com maior precisão os possíveis benefícios e riscos dos agonistas dos receptores do GLP-1 em indivíduos com transtorno bipolar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

CORREIA, J. C. *et al.* Managing metabolic syndrome in bipolar disorder: multidisciplinary monitoring and treatment strategies. *Frontiers in Psychiatry*, v. 17, p. 1699908, 2026. DOI: 10.3389/fpsyt.2026.1699908.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. European Medicines Agency, 3 jul. 2023.

FAROKHNIA, M.; LEGGIO, L. Prospects of GLP-1 therapies for addiction and mental health comorbidities—quo vadis? A review. *JAMA Psychiatry*, v. 83, n. 3, p. 306-314, 2026. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.4308.

GARAKANI, A. Commentary on the risks of prescription GLP-1 agonists in patients on psychiatric medications. *Journal of Psychiatric Practice*, v. 32, p. 160–161, 2026. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000931.

HAN, S. *et al.* Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 28, n. 6, p. 5011–5019, 2026. DOI: 10.1111/dom.70692.

HANSEN, R.; RIGOUX, L.; KUZMANOVIC, B.; *et al.* Liraglutide restores impaired associative learning in individuals with obesity. *Nature Metabolism*, v. 5, p. 1352–1363, 2023. DOI: 10.1038/s42255-023-00859-y (doi.org in Bing).

KOTTA, A. *et al.* A case of GLP-1 receptor agonist-induced lithium neurotoxicity. *Journal of Psychiatric Practice*, v. 32, n. 3, p. 156-159, 2026. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000921.

LLACH, C. D. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as emerging therapeutics in bipolar disorder: a narrative review of preclinical and clinical evidence. *Molecular Psychiatry*, v. 31, n. 1, p. 456-479, 2026. DOI: 10.1038/s41380-025-03261-0.

MARTIN, C. K.; CARMICHAEL, O. T.; CARNELL, S.; *et al.* Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. *Nature Medicine*, v. 31, p. 3141–3150, 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03774-9 (doi.org in Bing).

MCINTYRE, R. S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for mood disorders and suicide risk. *Biological Psychiatry*, v. S0006-3223(26)01220-5, 2026. DOI: 10.1016/j.biopsych.2026.04.019.

MCINTYRE, R. S.; KWAN, A. T. H. Potential protective role of GLP-1 receptor agonists for lithium-induced nephrotoxicity: a population-based observational study. *CNS Spectrums*, v. 31, n. 1, p. e5, 2026. DOI: 10.1017/S1092852925100709.

NISHIDA, K. *et al.* Psychiatric and psychological adverse effects associated with dulaglutide, semaglutide, and liraglutide: a VigiBase study. *Clinical Nutrition*, v. 51, p. 252-265, 2025. DOI: 10.1016/j.clnu.2025.06.011.

PIERRET, A. C. S. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, v. 82, n. 7, p. 643-653, 2025. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.0679.

ZHENG, X. *et al.* Investigating the association between GLP-1 receptor agonists and mood disorders: a study integrating real-world data and Mendelian randomization. *European Psychiatry*, v. 69, n. 1, p. e6, 2026. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2025.10125