

A avaliação do impacto da Semaglutida na saúde cognitiva e na progressão de doenças neurodegenerativas

Evaluation of the impact of Semaglutide on cognitive health and the progression of neurodegenerative diseases

Evaluación del impacto de la Semaglutida en la salud cognitiva y en la progresión de enfermedades neurodegenerativas

Antônio Centeno Schneider¹, Daiany Hansen Susin¹, Fernanda Deitos Lazzari², Flaviana Fioreze Schenkel³, Letícia Almeida Franciosi⁴, Luiz Eduardo de Costa Goes⁵, Pedro Vieira Lopes de Almeida⁵, Rafaela Cabeda⁴, Rosangela Ximenes de Saboia⁶, Gabriel Cabeda Spalding Alves⁷.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto clínico da semaglutida na cognição e na progressão de doenças neurodegenerativas. **Revisão bibliográfica:** A semaglutida, um agonista do receptor de GLP-1 amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade, tem demonstrado efeitos além do controle glicêmico, incluindo benefícios neuroprotetores. Por meio de uma revisão bibliográfica de artigos científicos recentes, foram reunidas evidências que apontam a capacidade da semaglutida de atravessar a barreira hematoencefálica, modular processos inflamatórios no sistema nervoso central, preservar a integridade mitocondrial e promover a homeostase neuronal. Tais mecanismos podem contribuir para a redução do declínio cognitivo e da progressão de doenças como Alzheimer e Parkinson. **Considerações finais:** Diante dos achados, conclui-se que a semaglutida pode representar uma intervenção terapêutica inovadora no campo das neurociências, especialmente no manejo de doenças neurodegenerativas. No entanto, é fundamental que estudos clínicos mais robustos e específicos sejam conduzidos para confirmar esses efeitos, estabelecer protocolos de uso neurológico e garantir a segurança a longo prazo em pacientes com declínio cognitivo.

Palavras-chave: Semaglutida, Cognição, Neurodegeneração.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical impact of semaglutide on cognition and the progression of neurodegenerative diseases. **Literature review:** Semaglutide, a GLP-1 receptor agonist widely used in the treatment of type 2 diabetes and obesity, has shown effects beyond glycemic control, including neuroprotective benefits. Through a review of recent scientific literature, evidence was gathered highlighting semaglutide's ability to cross the blood-brain barrier, modulate inflammatory processes in the central nervous system, preserve mitochondrial integrity, and promote neuronal homeostasis. These mechanisms may contribute to the reduction of cognitive decline and the progression of diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. **Final considerations:** Based on the findings, it is concluded that semaglutide may represent an innovative therapeutic intervention in the field of neuroscience, especially in the management of neurodegenerative

¹ Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas - RS.

² Federação de Estabelecimentos de Ensino Superior em Novo Hamburgo (FEEVALE), Novo Hamburgo - RS.

³ Pesquisadora Independente, Porto Alegre - RS.

⁴ ATITUS, Passo Fundo - RS.

⁵ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - RS.

⁶ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo - SP.

⁷ Hospital Divina Providência, Porto Alegre - RS.

diseases. However, it is essential that more robust and specific clinical studies be conducted to confirm these effects, establish neurological treatment protocols, and ensure long-term safety in patients with cognitive impairment.

Keywords: Semaglutide, Cognition, Neurodegeneration.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto clínico de la semaglutida en la cognición y en la progresión de enfermedades neurodegenerativas. **Revisión bibliográfica:** La semaglutida, un agonista del receptor GLP-1 ampliamente utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad, ha demostrado efectos más allá del control glucémico, incluyendo beneficios neuroprotectores. A través de una revisión de la literatura científica reciente, se recopiló evidencia que señala la capacidad de la semaglutida para atravesar la barrera hematoencefálica, modular procesos inflamatorios en el sistema nervioso central, preservar la integridad mitocondrial y promover la homeostasis neuronal. Tales mecanismos pueden contribuir a la reducción del deterioro cognitivo y a la progresión de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson. **Consideraciones finales:** A partir de los hallazgos, se concluye que la semaglutida puede representar una intervención terapéutica innovadora en el campo de las neurociencias, especialmente en el manejo de enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, es fundamental que se realicen estudios clínicos más sólidos y específicos para confirmar estos efectos, establecer protocolos de uso neurológico y garantizar la seguridad a largo plazo en pacientes con deterioro cognitivo.

Palabras clave: Semaglutida, Cognición, Neurodegeneración.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina no cérebro pode ser definida como uma falha das células neuronais em responder adequadamente à presença desse hormônio, fundamental para diversos processos metabólicos e cognitivos. Essa disfunção manifesta-se principalmente por prejuízos na regulação central do consumo e distribuição de nutrientes, além de influenciar negativamente a cognição e o humor. A distribuição dos receptores de insulina em regiões como o bulbo olfativo, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral, corpo estriado e cerebelo reforça a importância regulatória da insulina nessas estruturas (SILVA ACC, et al., 2022). Evidências demonstram que níveis elevados de insulina circulante, característicos da resistência sistêmica, comprometem a função da barreira hematoencefálica, reduzindo a quantidade de receptores endoteliais de insulina e, conseqüentemente, a permeabilidade dessa barreira ao hormônio.

Essa limitação diminui a disponibilidade de insulina no cérebro, prejudicando a atividade glial e neuronal. No nível celular, a insulina modula a liberação e recaptção de catecolaminas, regula a expressão de GABA e desempenha papel essencial no desenvolvimento e na manutenção das sinapses excitatórias. Nas células gliais, especialmente astrócitos e micróglia, atua na modulação de respostas inflamatórias (ARNOLD SE, et al., 2018). Além disso, pesquisas recentes indicam que a insulina cerebral também participa do controle do peso corporal ao influenciar o metabolismo energético. Ela regula tanto o padrão alimentar — como a quantidade de alimento ingerido — quanto o gasto energético basal. A resistência à insulina, nesse contexto, tende a romper esse equilíbrio fisiológico, contribuindo para o desenvolvimento da obesidade. Do ponto de vista cognitivo, essa resistência está relacionada ao declínio de funções superiores, como memória e aprendizado, aumentando o risco para doenças neurodegenerativas como o Alzheimer (HENI M, et al., 2015).

A correlação entre diabetes tipo 2, resistência à insulina e doenças neurodegenerativas vem sendo amplamente discutida na literatura. No entanto, ainda há questionamentos sobre se tais condições compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes ou se se desenvolvem de forma independente, estabelecendo, por fim, uma sinergia que agrava o quadro clínico. Embora haja estudos que apontem associação entre resistência sistêmica à insulina e acúmulo de placas de beta-amiloide — evidenciado por imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) —, novas investigações são necessárias para consolidar essa relação (ARNOLD SE, et al., 2018). A baixa disponibilidade de insulina no encéfalo pode contribuir para o envelhecimento cerebral patológico e o avanço de doenças como a demência. A compreensão dos mecanismos envolvidos pode viabilizar o desenvolvimento de terapias que interrompam a progressão da doença e melhorem a qualidade de vida dos pacientes (SILVA ACC, et al., 2022).

No caso da doença de Parkinson, estudos indicam que a resistência à insulina intensifica suas características patológicas. Essa condição contribui para a progressão da doença ao estimular o acúmulo de α -sinucleína nos neurônios dopaminérgicos, aumentar o estresse oxidativo e provocar disfunções mitocondriais, afetando diretamente a sobrevivência neuronal (NOWELL J, et al., 2023). Nesse cenário, os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) surgem como uma alternativa promissora. Esses agentes atuam em circuitos neurais relacionados à saciedade e ao equilíbrio energético, modulando a ingestão alimentar por meio de interações com neurônios hipotalâmicos, sobretudo na região dorsomedial. Além disso, promovem a liberação de insulina ao atuarem na comunicação entre o hipotálamo e o pâncreas (HUANG Z, et al., 2022).

A ativação dos receptores de GLP-1 também influencia o núcleo central da amígdala, reduzindo a ingestão alimentar (DURAN M, et al., 2025), e modula a resposta de recompensa no córtex cerebral frente a estímulos alimentares, reduzindo tanto a ingestão calórica quanto a sensação de fome (BADULESCU S, et al., 2024). Outro ponto de destaque é sua interação com o sistema serotoninérgico, promovendo a modulação da serotonina central para diminuir o apetite e o peso corporal (ANDERBERG RH, et al., 2017). Por fim, os agonistas de GLP-1 também exercem ações relevantes sobre o metabolismo lipídico e a integridade mitocondrial dos astrócitos — células fundamentais para a homeostase energética cerebral. A sinalização do receptor de GLP-1 nessas células promove a oxidação de ácidos graxos e preserva a integridade mitocondrial, o que pode minimizar o dano neuronal em quadros de neuroinflamação crônica.

Considerando o papel central dos astrócitos na regulação do metabolismo e da neurotransmissão, essa ação representa um importante mecanismo neuroprotetor. A combinação desses efeitos reforça o potencial terapêutico dos agonistas de GLP-1 não apenas no controle metabólico, mas também na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas (TIMPER K, et al., 2020). Dessa forma, a abordagem do tema desenvolvido nesta revisão é de grande relevância, pois contribui para o aprofundamento da compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos relacionados à resistência à insulina no sistema nervoso central, reunindo evidências da literatura científica sobre sua associação com alterações metabólicas e neurodegenerativas. Além disso, esta revisão busca levantar reflexões a respeito da possibilidade de uma relação direta entre a resistência cerebral à insulina, os processos neuroinflamatórios e a progressão de doenças como Alzheimer e Parkinson, ressaltando a importância de investigar o papel desse hormônio na manutenção da saúde cerebral.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia das doenças neurodegenerativas

Os bilhões de neurônios no cérebro humano orquestram amplas funções motoras e regulatórias internas, como movimento corporal, equilíbrio, percepção visual e auditiva, prazer, dor e sensações térmicas, regulação hormonal e metabólica, bem como comportamentos, como linguagem, memória, aprendizado e funções executivas. Essa saída funcional diversa é o produto de eventos moleculares que ocorrem nos neurônios (MICHAELIS XWAEK, 2010). Os distúrbios neurológicos incluem uma variedade de condições, e sua patogênese está associada ao estresse oxidativo (EO). Várias das patologias neurodegenerativas crônicas do SNC, como a doença de Alzheimer, a doença do neurônio motor e a doença de Parkinson, compartilham características comuns, como estresse oxidativo, neuroinflamação, disfunções da sinapse, dobragem incomum de proteínas e autofagia defeituosa.

As doenças neurodegenerativas, por sua vez, são doenças da substância cinzenta, caracterizadas por uma perda progressiva de neurônios, frequentemente acompanhada de alterações secundárias nos tratos da substância branca (HOULDSWORTH A, 2024). A lesão neuronal subaguda e crônica refere-se à morte neuronal que ocorre como resultado de uma doença progressiva, observada em doenças neurodegenerativas de evolução lenta, como a doença de Alzheimer. Antes da morte, os neurônios costumam sofrer perda de sinapses; a perda de sinapses é seguida por morte celular e gliose reacional. Em muitas dessas doenças, o mecanismo predominante de morte celular parece ser apoptose (ASTER VKAKAJC, 2013).

Dentre todos os órgãos do corpo humano, o cérebro é especialmente vulnerável aos danos provocados pelo estresse oxidativo, devido à sua alta demanda por oxigênio (MICHAELIS XWAEK, 2010). O estresse oxidativo, que resulta de um desequilíbrio entre a produção e a neutralização de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERO/ERN), exerce um papel crucial no processo de envelhecimento do cérebro e no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Os ERO/ERN servem como moléculas de sinalização em níveis fisiológicos, mas em quantidade excessiva dessas moléculas leva à uma modificação oxidativa e, portanto, à disfunção de proteínas, ácidos nucleicos e lipídios. Quando os sistemas de defesa antioxidante contra os EROs falham, a homeostase neuronal é afetada, favorecendo o surgimento do estresse oxidativo (HOULDSWORTH A, 2024).

Os radicais livres de oxigênio provocam lesão à maioria das membranas celulares por meio de peroxidação lipídica, isso diminui a produção de adenosina trifosfato (ATP) e, conseqüentemente, afeta as vias de biossíntese dependentes de energia. Nas mitocôndrias, esse processo ocorre da seguinte maneira: quando a célula sofre lesão por essas espécies reativas, ocorre a perda precoce da permeabilidade seletiva da membrana, que resulta na formação de um canal de alta condutância na membrana, chamado de poro de transição de permeabilidade mitocondrial. A abertura desse poro leva à dissipação do potencial de membrana, comprometendo a fosforilação oxidativa e causando uma redução progressiva dos níveis de ATP. Esse processo pode culminar em necrose ou apoptose celular, devido à perda da homeostase intracelular, uma vez que sem energia a célula fica quase sem função.

Além disso, o comprometimento da membrana plasmática resulta na perda do conteúdo celular, perda do equilíbrio osmótico e no influxo de líquidos e íons. Esse influxo causa tumefação celular, a qual é a primeira manifestação de quase todas as formas de lesão celular. A célula também pode perder metabólitos essenciais, como intermediários da glicólise, que são necessários para a regeneração do ATP, agravando ainda mais a escassez energética. Acontece também a ruptura das membranas lisossômicas resultando em extravasamento de suas enzimas no citoplasma e ativação das hidrolases ácidas no pH intracelular ácido da célula lesionada. Essas enzimas lisossômicas são responsáveis pela degradação de componentes celulares como RNA, DNA, proteínas, fosfoproteínas e glicogênio, promovendo, assim, a necrose celular, ou seja, a morte de neurônios (WILSON DM, et al., 2023).

Ademais, a disfunção mitocondrial pode intensificar a resposta inflamatória, uma vez que mitocôndrias danificadas liberam padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que ativam vias inflamatórias. Isso desencadeia a neuroinflamação, promovendo a ativação de células da glia, como microglia e astrócitos, que, por sua vez, secretam citocinas pró-inflamatórias, agravando a lesão neuronal. Todos esses mecanismos interconectados destacam a complexidade das doenças neurodegenerativas e a necessidade de estudos e abordagens terapêuticas que considerem múltiplos alvos patológicos para serem eficazes (ABADIN X, et al., 2024). As doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), estão ligadas a diversas alterações metabólicas que alteram o metabolismo energético, a glicólise, a função mitocondrial e o metabolismo das células gliais.

Para se resguardar dos efeitos prejudiciais dessas modificações oxidativas, os neurônios ativam diferentes estratégias de defesa, como a renovação de lipídios, o redobramento ou a degradação de proteínas, além da correção de lesões no DNA por meio da excisão e reparo de bases. No âmbito do metabolismo energético, há estudos de disfunção mitocondrial e o acúmulo de proteínas em modelos de neurodegeneração, incluindo Alzheimer, Parkinson e ELA (TANG BL, 2020). Devido à sua longa vida útil e alta atividade metabólica, os neurônios são excepcionalmente suscetíveis ao acúmulo de proteínas mal enoveladas, que desencadeiam a resposta à proteína mal enovelada e parecem ser centrais para a patogênese de muitos distúrbios degenerativos do SNC.

Sabe-se que entre os distúrbios neurodegenerativos um aspecto recorrente é a presença de agregados proteicos que são resistentes à degradação pelo sistema ubiquitina-proteassoma. A composição do agregado pode variar de acordo com a doença em questão. Em alguns casos, ela está diretamente associada a uma proteína mutada, como acontece com a repetição expandida de poliglutaminas na doença de Huntington. Em outros, pode envolver a presença de um peptídeo proveniente de um precursor proteico maior, como o

peptídeo beta-amiloide na doença de Alzheimer. Além disso, em formas esporádicas da doença de Parkinson, a alteração pode envolver uma modificação não completamente compreendida de uma proteína celular normal, como a alfa-sinucleína. Assim, entende-se que diversas alterações em lipídios, ácidos nucleicos e proteínas promovem modificações estruturais nessas macromoléculas, resultando em perda de função ou comprometimento de sua atividade biológica, podendo contribuir para o surgimento de doenças neurodegenerativas (ASTER VKAKAJC, 2013).

Relação entre resistência à insulina e saúde cognitiva

A resistência à insulina no cérebro pode ser compreendida como a incapacidade das células neuronais e gliais de responder adequadamente à presença do hormônio. Essa condição se manifesta, sobretudo, por meio de prejuízos na regulação central do consumo e da distribuição de nutrientes, além de estar associada a disfunções cognitivas e alterações no humor. No sistema nervoso central, os receptores de insulina encontram-se amplamente distribuídos, sendo especialmente numerosos no bulbo olfativo, hipotálamo, hipocampo, córtex cerebral, corpo estriado e cerebelo. Essa distribuição sugere um papel regulador essencial da insulina sobre processos neurais em múltiplas regiões cerebrais (SILVA ACC, et al., 2022).

Adicionalmente, estudos indicam que a resistência sistêmica à insulina, bem como a hiperinsulinemia crônica, podem comprometer a integridade da barreira hematoencefálica. Isso ocorre pela redução na expressão de receptores endoteliais de insulina, o que, por sua vez, diminui a permeabilidade da barreira a esse hormônio. Essa disfunção resulta em menores concentrações de insulina no cérebro, afetando negativamente as atividades neuronais e gliais. Nos neurônios, a insulina modula a liberação e a recaptação de catecolaminas, regula a expressão do ácido gama-aminobutírico (GABA) e participa ativamente no desenvolvimento e na manutenção de sinapses excitatórias. Nas células gliais, desempenha um papel importante na modulação das respostas inflamatórias (ARNOLD SE, et al., 2018; HENI M, et al., 2015).

A literatura aponta uma estreita relação entre o diabetes tipo 2 (DM2), a resistência à insulina e doenças neurodegenerativas. No entanto, é necessário refletir se tais condições compartilham uma origem comum — relacionada à resistência hormonal — ou se possuem mecanismos fisiopatológicos distintos que, ao interagirem, estabelecem uma sinergia viciosa capaz de agravar o estado clínico dos pacientes (SILVA ACC, et al., 2022). Especificamente na Doença de Parkinson (DP), há evidências de que a resistência à insulina contribui para sua progressão, ao intensificar o acúmulo de α -sinucleína nos neurônios dopaminérgicos, promover estresse oxidativo e comprometer a função mitocondrial (NOWELL J, et al., 2023).

Nesse contexto, os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 têm despertado interesse terapêutico, pois atuam em circuitos neurais envolvidos na regulação da saciedade e do balanço energético. Esses compostos interagem com neurônios hipotalâmicos — especialmente na região dorsomedial — e modulam os níveis de glicose por meio da comunicação entre o hipotálamo e o pâncreas, estimulando, conseqüentemente, a secreção de insulina (HUANG Z, et al., 2022; BADULESCU S, et al., 2024).

Semaglutida e seus potenciais efeitos neuroprotetores

No sistema nervoso central, os receptores de GLP-1 estão distribuídos em áreas-chave, como o hipocampo, o córtex pré-frontal e a substância negra, regiões fundamentais para a memória, o aprendizado e o controle motor (REICH D, et al., 2023). A ativação desses receptores estimula a produção de cAMP (cyclic adenosine monophosphate), o qual é o segundo mensageiro importante na sinalização celular e a ativação das vias CAMP/PKA (proteína quinase A), enzima que é ativada pelo cAMP, e PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase) /Akt (proteína quinase B) que são importantes para regulação do crescimento e metabolismo celular, promovendo a sobrevivência neuronal, a plasticidade sináptica e a neurogênese. Esses mecanismos são essenciais para a manutenção da função cerebral e podem ajudar a mitigar os processos degenerativos observados na DA e na DP (NOWELL J, et al., 2023).

Adicionalmente, a semaglutida reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumenta a atividade de sistemas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a expressão do fator nuclear relacionado ao receptor 2 (NRF2). Essa ação antioxidante protege as mitocôndrias e preserva a integridade

celular, contribuindo para a redução do estresse oxidativo, um fator crítico na neurodegeneração (DOU X, et al., 2025; CHOPRA G, et al., 2022). No que diz respeito à inflamação, estudos demonstraram que o tratamento com semaglutida reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa) e IL-1 β (Interleucina 1 beta), ambas são citocinas pró-inflamatórias que participam da resposta imune e inflamatória do organismo.

Essa modulação da resposta inflamatória, ao reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β , contribui para a criação de um ambiente mais favorável à sobrevivência neuronal e à recuperação de funções prejudicadas pela inflamação crônica. Além de favorecer a mudança do fenótipo inflamatório (M1) para um fenótipo anti-inflamatório (M2) nos micróglias (REICH D, et al., 2023; CAO L, et al., 2018). Em modelos animais de DA, a semaglutida reduziu a deposição de placas de beta amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau, dois dos principais marcadores patológicos da doença (ZHANG L, et al., 2018). Essa redução está relacionada à melhora na sinalização insulínica no cérebro, frequentemente prejudicada na DA, o que diminui a formação e o acúmulo desses agregados tóxicos. Conseqüentemente, os modelos animais tratados com semaglutida apresentaram melhora no desempenho cognitivo, evidenciado por testes de memória e aprendizagem (HÖLSCHER C, 2020).

Na DP, onde a perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos na substância negra leva à deficiência de dopamina e comprometimento motor, a semaglutida protege esses neurônios, preservando a expressão da tirosina hidroxilase – enzima fundamental para a síntese de dopamina – e reduzindo a agregação de α -sinucleína, o que contribui para a manutenção da neurotransmissão dopaminérgica e para a atenuação dos sintomas motores característicos da doença. Acredita-se que essa proteção esteja relacionada à ativação da via PI3K/Akt, que melhora os processos autofágicos e auxilia na remoção de proteínas mal dobradas, diminuindo assim a neurotoxicidade (ZHANG L, et al., 2018).

Embora a semaglutida tenha sido formulada para ter uma longa meia-vida e atuar predominantemente no sistema periférico, limitando sua penetração na barreira hematoencefálica, estudos sugerem que os efeitos indiretos – como a melhoria do controle glicêmico e a redução da inflamação sistêmica – também contribuem para seus benefícios neuroprotetores. Nesse sentido, a semaglutida reduz marcadores inflamatórios sistêmicos como IL-6 e TNF- α , além de melhorar a resistência à insulina, fatores associados ao risco de neurodegeneração (NOWELL J, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência à insulina no sistema nervoso central emerge como um fator-chave na compreensão das alterações neurofisiológicas associadas a doenças neurodegenerativas. Evidências demonstram que a deficiência na ação da insulina cerebral compromete a função glial e neuronal, além de interferir no equilíbrio metabólico e cognitivo. Essa disfunção favorece processos como neuroinflamação, estresse oxidativo e apoptose, contribuindo para a progressão de quadros como Alzheimer e Parkinson. A associação entre resistência à insulina e o acúmulo de proteínas malformadas, como a β -amiloide e a α -sinucleína, revela um elo fisiopatológico comum entre distúrbios metabólicos e neurodegenerativos. Nesse contexto, agonistas do receptor de GLP-1 surgem como estratégias promissoras, ao atuarem tanto na modulação do metabolismo energético quanto na proteção das células cerebrais contra danos oxidativos e inflamatórios. Portanto, aprofundar o conhecimento sobre a ação da insulina no cérebro é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes, capazes de retardar o declínio cognitivo e preservar a integridade neuronal.

REFERÊNCIAS

1. ABADIN X, et al. Neuroinflammation in age-related neurodegenerative diseases: Role of mitochondrial oxidative stress. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 2024; 13(12): 1440.
2. ANDERBERG RH, et al. Glucagon-Like Peptide 1 and Its Analogs Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight. *Diabetes*, 2017; 66(4): 1062–1073.
3. ARNOLD SE, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*, 2018; 14(3): 168–181.

4. ASTER VKAKAJC. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 10. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2013; 3–1353.
5. BADULESCU S, et al. Glucagon-like peptide 1 agonist and effects on reward behaviour: A systematic review. *Physiol Behav*, 2024; 283: 114622.
6. CAO L, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment improves insulin signaling in the brains of Alzheimer's disease models. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018; 66(3): 765–778.
7. CHOPRA G, et al. Proteinopathies: Deciphering physiology and mechanisms to develop effective therapies for neurodegenerative diseases. *Molecular Neurobiology*, 2022; 59(12): 7513–7540.
8. DOU X, et al. Effect and mechanism of GLP-1 on cognitive function in diabetes mellitus. *Frontiers in neuroscience*, 2025; 19: 1537898.
9. DURAN M, et al. Integration of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Actions Through the Central Amygdala. *Endocrinology*, 2025; 166(3): 19.
10. HENI M, et al. Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nat Rev Endocrinol*, 2015; 11: 701–711.
11. HÖLSCHER C. Brain insulin resistance: a treatment target for Alzheimer's disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2020; 31(4): 181–193.
12. HOULDSWORTH A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants. *Brain Communications*, 2024; 6(1): 356.
13. HUANG Z, et al. Glucose-sensing glucagon-like peptide-1 receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate glucose metabolism. *Sci Adv*, 2022; 8(23): 5345.
14. MICHAELIS XWAEK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontier in, University of Kansas*, 2010; 2(12): 1–13.
15. NOWELL J, et al. Dual GLP-1/GIP receptor agonists enhance neuroprotection and cognitive function in models of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2023; 225: 109388.
16. NOWELL J, et al. Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Mol Psychiatry*, 2023; 28: 217–229.
17. REICH D, et al. Anti-inflammatory effects of semaglutide in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Therapy*, 2023; 14(2): 399–412.
18. SILVA ACC, et al. A resistência à insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(1): 9300.
19. TANG BL. Glucose, glycolysis, and neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 2020; 235(11): 7653–7662.
20. TIMPER K, et al. GLP-1 Receptor Signaling in Astrocytes Regulates Fatty Acid Oxidation, Mitochondrial Integrity, and Function. *Cell Metabolism*, 2020; 31(6): 1189–1205.
21. WILSON DM, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*, 2023; 186(4): 693–714.
22. ZHANG L, et al. GLP-1 receptor agonist exendin-4 reduces oxidative stress and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease model mice. *Neuroscience Letters*, 2018; 705: 41–48.