

A INTERAÇÃO ENTRE OS AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 E O EIXO INTESTINO- CÉREBRO: MECANISMOS NEUROIMUNES E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

THE INTERACTION BETWEEN GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND THE GUT
BRAIN AXIS: NEUROIMMUNE MECHANISMS AND THERAPEUTIC
PERSPECTIVES

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 23/08/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/787496864](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/787496864)

Tercília Menezes Monteiro¹
Maria Alíssia Costa Carvalho²
Letícia Lourenço de Araújo³
Haga Santana Costa dos Santos⁴
Sarah Yasmim Vaz de Lima⁵
Bruna furtado sena de Queiroz⁶
Luiza Torres da Costa⁷
Andrea Nunes Mendes de Brito⁸
Hélida dos Santos Ferreira Cardoso⁹
Vitória Emanuele da Silva Campelo Cardoso¹⁰
Janete da Costa Barbosa de Melo¹¹
Joice Moreira Vaz¹²
Ana Clara do Nascimento Borges¹³
Gisele Viana de Moura¹⁴

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs) constituem importantes estratégias farmacológicas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Além dos efeitos metabólicos, evidências recentes sugerem interação desses fármacos com o eixo intestino-cérebro, envolvendo microbiota, metabólitos, sinalização neural e mecanismos imunológicos. **Objetivo:** Sintetizar e analisar criticamente as evidências sobre a interação entre GLP-1RAs e o eixo intestino-cérebro, com ênfase nos mecanismos neuroimunes e nas potenciais perspectivas terapêuticas. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática de caráter narrativo, contemplando estudos originais experimentais e clínicos publicados nos últimos dez anos. Foram considerados estudos que investigaram diretamente a relação entre GLP-1RAs e componentes do eixo intestino-cérebro, incluindo microbiota intestinal, barreira intestinal, metabólitos, inflamação, células gliais e desfechos neurológicos ou comportamentais. A seleção dos estudos foi organizada segundo o fluxo PRISMA 2020, com síntese narrativa dos achados. **Resultados:** Os estudos identificaram associações entre o uso de GLP-1RAs e alterações na composição da microbiota, integridade da barreira intestinal, produção de metabólitos e modulação de processos inflamatórios e neuroimunes. Modelos experimentais demonstraram redução da neuroinflamação, modulação da atividade microglial e melhora de alterações cognitivas e comportamentais. Entretanto, os estudos clínicos apresentaram resultados heterogêneos, particularmente quanto à microbiota, e foram limitados quanto à avaliação integrada dos mecanismos neuroimunes. **Conclusão:** Os achados sustentam uma interação biologicamente plausível entre GLP-1RAs e o eixo intestino-cérebro, com potencial relevância terapêutica. Contudo, a predominância de evidências pré-clínicas

limita a extrapolação para humanos, sendo necessários estudos clínicos integrativos para estabelecer a relevância translacional desses mecanismos.

Palavras-chave: Agonistas do receptor GLP-1; eixo intestino-cérebro; microbiota intestinal; neuroinflamação; mecanismos neuroimunes; obesidade; diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) represent important pharmacological strategies for treating type 2 diabetes mellitus and obesity. Beyond their metabolic effects, recent evidence suggests these drugs interact with the gut-brain axis, involving the microbiota, metabolites, neural signaling, and immunological mechanisms. Objective: To synthesize and critically analyze evidence regarding the interaction between GLP-1RAs and the gut-brain axis, emphasizing neuroimmune mechanisms and potential therapeutic perspectives. Methodology: A narrative systematic review was conducted, covering original experimental and clinical studies published over the last ten years. Studies directly investigating the relationship between GLP-1RAs and gut-brain axis components—including gut microbiota, intestinal barrier, metabolites, inflammation, glial cells, and neurological or behavioral outcomes—were considered. Study selection followed the PRISMA 2020 flow diagram, accompanied by a narrative synthesis of the findings. Results: Studies identified associations between GLP-1RA use and changes in microbiota composition, intestinal barrier integrity, metabolite production, and the modulation of inflammatory and neuroimmune processes. Experimental models demonstrated reduced neuroinflammation, modulation of microglial activity, and improvements in cognitive and behavioral alterations. However, clinical studies yielded heterogeneous results,

particularly regarding the microbiota, and were limited in their integrated assessment of neuroimmune mechanisms. Conclusion: The findings support a biologically plausible interaction between GLP-1RAs and the gut-brain axis, with potential therapeutic relevance. Nevertheless, the predominance of preclinical evidence limits extrapolation to humans; integrative clinical studies are needed to establish the translational relevance of these mechanisms.

Keywords: GLP-1 receptor agonists; gut-brain axis; gut microbiota; neuroinflammation; neuroimmune mechanisms; obesity; type 2 diabetes mellitus.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 constituem importantes desafios de saúde pública, com crescimento expressivo nas últimas décadas. Em 2022, aproximadamente 890 milhões de adultos viviam com obesidade, correspondendo a 16% da população adulta mundial, enquanto, em 2024, cerca de 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos apresentavam diabetes, com projeção de 853 milhões de casos até 2050 (World Health Organization, 2025; Genitsaridi et al., 2026).

Nesse cenário, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs) emergiram como importantes estratégias farmacológicas para o tratamento do DM2 e da obesidade, promovendo controle glicêmico, redução da ingestão alimentar e perda ponderal. Esses efeitos decorrem da ativação de uma via hormonal envolvida na secreção de insulina, supressão do glucagon, esvaziamento gástrico e regulação central da saciedade (Müller et al., 2019).

A atuação do GLP-1, entretanto, está inserida em uma rede fisiológica mais ampla de comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. O eixo intestino-cérebro integra sinais neurais, endócrinos, metabólicos e imunológicos, envolvendo o sistema nervoso entérico, o nervo vago, células enteroendócrinas, microbiota intestinal e seus metabólitos. Essa comunicação bidirecional participa da regulação da ingestão alimentar, metabolismo, função gastrointestinal e homeostase imunológica, enquanto alterações em seus componentes têm sido relacionadas a processos inflamatórios e metabólicos (Morrison; Prevot, 2018; Rutsch; Kantsjö; Ronchi, 2020). Nesse contexto, o GLP-1 representa uma importante interface entre sinais provenientes do intestino e circuitos neurais envolvidos na manutenção da homeostase energética.

O crescente interesse nessa interface decorre da possibilidade de que a sinalização dos GLP-1RAs esteja relacionada não apenas aos efeitos metabólicos clássicos, mas também à interação entre microbiota, sistema nervoso e imunidade. Estudos recentes mostram que a relação entre GLP-1 e microbiota pode ser bidirecional, enquanto estudos experimentais têm ampliado o conhecimento sobre a participação da sinalização do GLP-1 em processos neuroimunes (Gofron; Wasilewski; Małgorzewicz, 2025; Wong et al., 2024; Kamath; Chan; Joyce, 2026). Essa perspectiva é particularmente relevante diante do reconhecimento de que mecanismos imunológicos participam ativamente da comunicação intestino-cérebro e podem conectar alterações metabólicas periféricas a respostas no sistema nervoso central.

Assim, esta revisão tem como objetivo sintetizar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a interação entre os

agonistas do receptor GLP-1 e o eixo intestino-cérebro, com ênfase nos mecanismos neuroimunes envolvidos e em suas potenciais implicações terapêuticas.

1.1. Justificativa

A crescente utilização dos agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs) no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 tem ampliado o interesse sobre seus efeitos além do controle glicêmico e da redução do peso. Por atuarem em uma via diretamente relacionada à comunicação entre intestino e cérebro, esses fármacos podem interagir com a microbiota intestinal e com mecanismos imunológicos envolvidos na regulação metabólica e neural. Estudos sobre a relação entre GLP-1RAs, microbiota e respostas inflamatórias tornam essa interface relevante para compreender de forma mais ampla os efeitos biológicos e terapêuticos dessa classe farmacológica (Gofron; Wasilewski; Małgorzewicz, 2025; Wong et al., 2024).

Apesar do avanço na ciência, a interação entre GLP-1RAs, eixo intestino-cérebro e mecanismos neuroimunes ainda não está suficientemente integrada na literatura. Investigar essa interface pode ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos sistêmicos dos GLP-1RAs e contribuir para identificar novas perspectivas terapêuticas relacionadas à integração entre metabolismo, intestino, cérebro e imunidade. Nesse sentido, uma síntese sistemática das evidências disponíveis é relevante para organizar o conhecimento atual, identificar lacunas e direcionar futuras investigações (Kamath; Chan; Joyce, 2026).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é um hormônio incretínico produzido predominantemente por células enteroendócrinas intestinais em resposta à ingestão de nutrientes. Sua sinalização participa da regulação da homeostase energética por meio do estímulo à secreção de insulina dependente de glicose, supressão do glucagon, modulação do esvaziamento gástrico e controle da saciedade. O receptor GLP-1 também está presente em estruturas envolvidas na regulação neural do metabolismo e do comportamento alimentar, estabelecendo uma conexão entre sinais periféricos e mecanismos centrais de controle energético. Essa fisiologia fundamenta a utilização dos agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade (Müller et al., 2019; Knudsen; Lau, 2019).

A ação do GLP-1 ocorre em estreita relação com o eixo intestino-cérebro, caracterizado por uma comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Essa comunicação envolve vias neurais, endócrinas, metabólicas e imunológicas, incluindo o sistema nervoso entérico, o nervo vago, células enteroendócrinas e diferentes mediadores produzidos no ambiente intestinal. Por meio dessas vias, informações relacionadas à ingestão alimentar, disponibilidade de nutrientes e estado fisiológico do intestino são integradas a circuitos responsáveis pela regulação do metabolismo, comportamento alimentar e funções neuroendócrinas (Morrison; Prevot, 2018; Rutsch; Kantsjö; Ronchi, 2020).

A microbiota intestinal constitui um componente fundamental desse sistema de comunicação. A interação entre microrganismos, epitélio intestinal e sistema imunológico influencia a produção de metabólitos, a integridade da barreira intestinal e a sinalização para

órgãos periféricos e sistema nervoso central. Metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta e derivados de ácidos biliares, participam da regulação de processos metabólicos, hormonais e imunológicos, estabelecendo uma interface funcional entre microbiota, intestino e cérebro (Rutsch; Kantsjö; Ronchi, 2020; Khan et al., 2025). Dessa forma, o eixo intestino-cérebro deve ser compreendido como uma rede integrada na qual mecanismos metabólicos, neurais e imunológicos atuam de maneira interdependente.

A dimensão neuroimune desse eixo decorre da interação entre sinais provenientes do intestino, células imunológicas, mediadores inflamatórios e estruturas do sistema nervoso central. A comunicação entre esses componentes pode envolver citocinas, receptores de reconhecimento de padrões, células da glia, barreira intestinal e barreira hematoencefálica, permitindo que alterações na homeostase intestinal influenciem processos fisiológicos e inflamatórios no sistema nervoso. Nesse contexto, a sinalização do GLP-1 constitui uma importante interface potencial entre os sistemas metabólico, gastrointestinal, neural e imunológico, fornecendo a base conceitual para investigar a relação entre GLP-1RAs e mecanismos neuroimunes do eixo intestino-cérebro (Wong et al., 2024; Kamath; Chan; Joyce, 2026).

Assim, a compreensão da interação entre GLP-1RAs e o eixo intestino-cérebro requer uma abordagem integrada dos mecanismos que conectam sinalização hormonal, microbiota, comunicação neural e regulação imunológica. Essa perspectiva permite estabelecer o fundamento biológico para investigar como a modulação farmacológica do GLP-1R pode se relacionar com

diferentes componentes dessa rede e quais são suas possíveis implicações terapêuticas.

3. METODOLOGIA

3.1. Estratégia de Busca

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Embase e Cochrane Central, considerando publicações dos últimos dez anos. Foram utilizados descritores e termos livres relacionados aos agonistas do receptor GLP-1, eixo intestino-cérebro, microbiota intestinal, neuroinflamação e mecanismos imunológicos, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

A estratégia de busca combinou os seguintes termos: *“GLP-1 receptor agonist”*, *“glucagon-like peptide-1 receptor agonist”*, liraglutida, semaglutida, exenatida, exendina-4, dulaglutida, lixisenatida, *“gut-brain axis”*, microbiota, microbiome, *“gut microbiota”*, *“vagus nerve”*, *“enteric nervous system”*, neuroinflammation, neuroimmunity, microglia, cytokines, inflammasome e inflammation. As estratégias foram adaptadas às particularidades de cada base de dados.

3.2. Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos artigos originais, publicados nos últimos dez anos, conduzidos em seres humanos ou modelos experimentais, que investigassem diretamente a relação entre agonistas do receptor GLP-1 e o eixo intestino-cérebro, contemplando aspectos relacionados à microbiota intestinal, sinalização neural, resposta imunológica, neuroinflamação ou mecanismos neuroimunes.

Foram excluídas revisões, metanálises, editoriais, cartas ao editor, protocolos, relatos de caso, estudos de congresso sem artigo completo e estudos que avaliassem exclusivamente os efeitos metabólicos dos agonistas do GLP-1 sem relação direta com o eixo intestino-cérebro ou mecanismos neuroimunes.

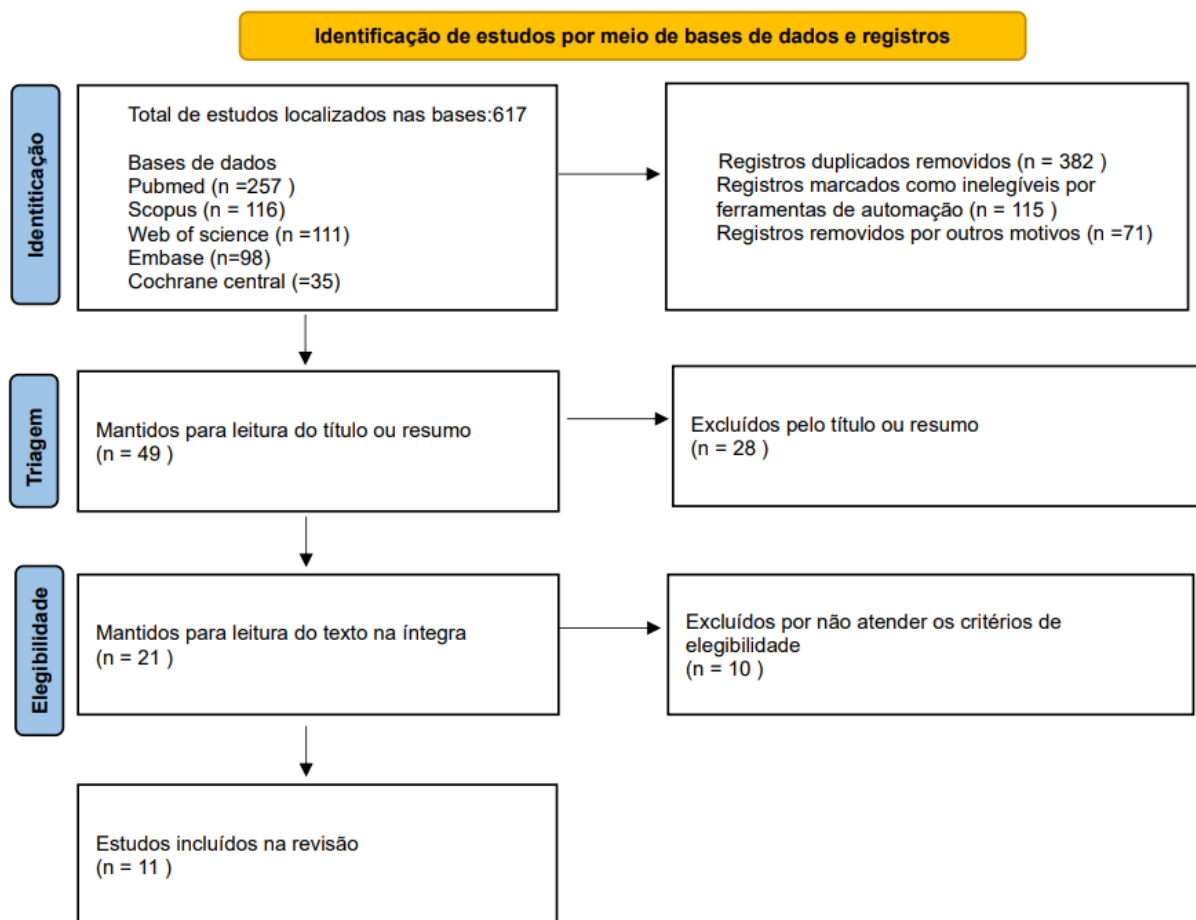
3.3. Seleção dos Estudos

Os registros recuperados nas bases de dados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, os estudos foram submetidos à triagem por título e resumo, seguida da leitura dos textos completos daqueles considerados potencialmente elegíveis. A seleção foi realizada de acordo com os critérios previamente estabelecidos. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi apresentado por meio de fluxograma PRISMA 2020.

3.4. Extração e Síntese dos Dados

Foram extraídas informações referentes ao autor, ano de publicação, desenho do estudo, população ou modelo experimental, agonista do GLP-1 utilizado, características da intervenção, componentes do eixo intestino-cérebro investigados, mecanismos neuroimunes avaliados e principais achados. Devido à heterogeneidade entre os estudos quanto às populações, intervenções, modelos experimentais e desfechos, os resultados foram organizados em síntese narrativa, agrupados de acordo com os principais mecanismos de interação entre GLP-1, intestino, sistema nervoso e resposta imune.

FLUXOGRAMA PRISMA ADAPTADO



Dados do autor, 2026.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Quadro 1. Características e principais achados dos estudos sobre agonistas do receptor GLP-1 e o eixo intestino-cérebro.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	GLP-1RA	eixo Intestino	Resulta cérebro
Barreto-Vianna et al. (2017)	Experimen- tal animal	Camundo- ngos submetido s à neuroinfla- mação hipocamp- al	Liraglutida	Neuroinfla- mação ó, microglia e astrócitos	A liraglutida reduziu microglia e astroglia induzida por palmitato

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/a-interacao-entre-os-agonistas-do-receptor-glp-1-e-o-eixo-intestino-cerebro-mecanismos-neuroimunes-e-perspectivas-terapeuticas?noblockage>

4.1. Modulação da Microbiota Intestinal Pelos Agonistas do Receptor GLP-1

A modulação da microbiota intestinal constitui um dos principais mecanismos investigados nos estudos selecionados. Entretanto, os resultados apresentam diferenças importantes entre modelos experimentais e estudos clínicos. Em modelos animais, a administração de agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs) foi associada a alterações na composição bacteriana e na atividade funcional da microbiota. Autores demonstraram que a liraglutida modificou a microbiota intestinal e, simultaneamente, alterou a resposta imunológica intestinal, com redução de células Th1 e aumento de células T reguladoras (Charpentier et al., 2021). A utilização de antibióticos e experimentos de transferência de microbiota reforçou a possibilidade de participação funcional da microbiota nos efeitos metabólicos e imunológicos observados.

Em relação à semaglutida, estudos experimentais também apontam para remodelamento da comunidade microbiana. Soares da Silva et al. observaram redução relativa de Firmicutes e aumento de Bacteroidetes, além do enriquecimento de bactérias produtoras de acetato, acompanhado de alterações inflamatórias intestinais e hipotalâmicas (Soares da Silva et al., 2025). De forma semelhante, autores identificaram modificações da microbiota após tratamento com semaglutida, incluindo aumento de Bacteroidetes, *Bacteroides acidifaciens* e *Blautia coccoides*, associadas à melhora da

permeabilidade intestinal e de alterações comportamentais e cognitivas (De Paiva et al., 2024).

Entretanto, a evidência clínica é menos consistente. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, a liraglutida não produziu alterações significativas na composição global da microbiota intestinal após 12 semanas de tratamento (Smits et al., 2021). Esse resultado é particularmente relevante porque demonstra que alterações observadas em modelos animais não necessariamente se reproduzem em humanos. A divergência pode estar relacionada às diferenças entre espécies, características metabólicas dos participantes, dieta, medicamentos concomitantes, duração da intervenção e magnitude da perda ponderal. (Barreto et al., 2017).

Dessa forma, os resultados sugerem que os GLP-1RAs podem influenciar a microbiota, mas não sustentam, até o momento, a existência de uma assinatura bacteriana universal associada a essa classe farmacológica. Essa heterogeneidade indica que a investigação do eixo intestino-cérebro deve ultrapassar a simples identificação de alterações taxonômicas e considerar também função microbiana, produção de metabólitos e interação com o sistema imunológico, aspectos potencialmente mais relevantes para explicar os efeitos sistêmicos dos GLP-1RAs.

4.2. Barreira Intestinal e Comunicação Entre Intestino e Cérebro

A integridade da barreira intestinal representa outro componente importante da relação entre GLP-1RAs e o eixo intestino-cérebro. A alteração da permeabilidade intestinal permite maior exposição sistêmica a produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos,

potencialmente favorecendo ativação imune e inflamação sistêmica. No estudo de Soares da Silva et al., a obesidade induzida por dieta esteve associada à ativação das vias inflamatórias TLR4/MyD88/NF- κ B e à alteração da integridade intestinal, enquanto a semaglutida reduziu marcadores inflamatórios e modulou a microbiota (Soares da Silva et al., 2025).

Resultados complementares foram observados por de Paiva et al., que identificaram redução da permeabilidade intestinal após tratamento com semaglutida, concomitantemente à modificação da microbiota e à redução de microgliose e astroglioses no hipocampo (De Paiva et al., 2024). A associação desses fenômenos é relevante porque oferece uma possível conexão entre alterações periféricas e respostas centrais: uma melhora da integridade intestinal poderia reduzir a exposição sistêmica a sinais pró-inflamatórios e, conseqüentemente, atenuar mecanismos envolvidos na neuroinflamação.

A participação de metabólitos derivados da microbiota também aparece nesse processo. Soares da Silva et al. identificaram aumento de bactérias produtoras de acetato e aumento de acetato no hipotálamo após administração de semaglutida, associado à modulação de neurônios GPR43⁺ e POMC⁺ (Soares da Silva et al., 2025). Esses achados levantam a possibilidade de que produtos derivados da microbiota atuem como mediadores entre o ambiente intestinal e circuitos neurais envolvidos na homeostase energética e na resposta inflamatória.

Apesar disso, os estudos disponíveis ainda não permitem estabelecer uma sequência causal definitiva entre melhora da barreira intestinal e redução da neuroinflamação. A perda de peso, a

melhora da resistência à insulina e a redução da inflamação sistêmica provocadas pelos GLP-1RAs também podem contribuir para as alterações intestinais observadas. Assim, a relação entre GLP-1RA, permeabilidade intestinal e cérebro permanece uma hipótese mecanística promissora, mas que necessita de estudos de intervenção mais específicos. (Feng et al., 2024).

4.3. Neuroinflamação e Modulação da Resposta Glial

A neuroinflamação constitui um dos achados mais consistentes dos estudos experimentais analisados. Particularmente, a micróglia aparece como um possível alvo da ação dos GLP-1RAs. Os autores demonstraram que a exenatida reduziu microgliose, astroglioses e a expressão de mediadores inflamatórios, incluindo IL-1 β e TNF- α , em camundongos submetidos à obesidade induzida por dieta (Lin et al., 2023). O tratamento também favoreceu marcadores associados ao fenótipo M2 da micróglia, sugerindo uma possível modulação do equilíbrio entre respostas pró e anti-inflamatórias.

Resultados semelhantes foram observados com semaglutida. Um estudo identificou redução de microgliose e astroglioses no hipocampo após tratamento, acompanhada de melhora cognitiva e redução de comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão (De Paiva et al., 2024). Esses resultados sugerem que a modulação da atividade glial pode constituir um dos mecanismos pelos quais os GLP-1RAs exercem efeitos neuroprotetores.

A relação entre neuroinflamação e microbiota torna-se ainda mais evidente em um estudo. A semaglutida reduziu o comprometimento cognitivo, a perda neuronal e a neuroinflamação, ao mesmo tempo em que modificou a microbiota, os metabólitos

fecais e séricos e a expressão gênica cerebral (Qi et al., 2025). A análise integrada encontrou associações entre microrganismos, metabólitos e genes cerebrais, incluindo vias relacionadas a interações ligante-receptor neuroativas.

Esses resultados sustentam a plausibilidade de uma interação entre metabolismo periférico, microbiota e resposta glial. Entretanto, a maioria dessas evidências permanece pré-clínica. Além disso, os modelos experimentais frequentemente apresentam obesidade ou diabetes, condições que por si só podem induzir neuroinflamação. Portanto, ainda não é possível determinar se os efeitos sobre a micróglia decorrem diretamente da ativação do GLP-1R, da melhora metabólica sistêmica ou de alterações intermediadas pelo intestino. (Tsai et al., 2022)

4.4. Metabólitos Microbianos e Sinalização Neuroendócrina

Os estudos mais recentes sugerem que a relação entre GLP-1RAs e microbiota pode ser melhor compreendida a partir de uma perspectiva funcional, considerando os metabólitos produzidos pelas comunidades bacterianas. Em um estudo recente, a semaglutida aumentou a abundância de bactérias produtoras de acetato e elevou os níveis desse metabólito no hipotálamo, paralelamente ao aumento de neurônios GPR43+ e POMC+ e à redução de vias inflamatórias (Soares da Silva et al., 2025).

Qi et al (2025), ampliaram essa perspectiva utilizando abordagem integrada de microbioma, metabolômica e transcriptômica. O tratamento com semaglutida modificou a composição da microbiota, metabólitos fecais e séricos e a expressão gênica cerebral, sendo identificadas correlações entre essas variáveis e vias

relacionadas à sinalização neuroativa. Esse tipo de abordagem é particularmente relevante porque sugere que os efeitos dos GLP-1RAs podem envolver uma rede de comunicação bioquímica, e não apenas alterações na abundância relativa de determinadas bactérias.

Essa hipótese ganhou evidência adicional com um estudo publicado em 2026, no qual os efeitos antidepressivos da liraglutida foram observados mesmo na ausência de GLP-1R neuronal, enquanto a depleção da microbiota aboliu esses efeitos. O trabalho identificou enriquecimento de *Lactobacillus delbrueckii* e aumento da síntese de 2-araquidonoilglicerol (2-AG), indicando uma possível via microbiota-metabólito-cérebro independente da sinalização central convencional do GLP-1R (Bian, L. et al.2026).

Esse achado é particularmente importante para a compreensão do eixo intestino-cérebro, pois indica que os efeitos neurobiológicos dos GLP-1RAs podem não depender exclusivamente da ação direta do fármaco sobre receptores presentes no sistema nervoso. Contudo, por se tratar de evidência experimental, ainda não é possível estabelecer se mecanismos semelhantes ocorrem em humanos. Estudos clínicos que integrem microbioma, metaboloma e biomarcadores neuroimunes são necessários para verificar a relevância translacional dessas vias.

4.5. Repercussões Cognitivas, Emocionais e Potencial Terapêutico

A possível repercussão dos GLP-1RAs sobre funções cognitivas e comportamentais constitui uma das perspectivas mais recentes dessa área. Um estudo demonstrou que a semaglutida reduziu comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão e reverteu

déficits cognitivos em camundongos com diabetes tipo 2, concomitantemente à redução de microgliose e astroglioses, alterações da microbiota e melhora da permeabilidade intestinal (De Paiva et al., 2024).

Qi et al., (2025) também demonstraram melhora do comprometimento cognitivo após semaglutida, acompanhada de preservação neuronal e sináptica e redução da neuroinflamação. A convergência desses resultados sugere que a ação dos GLP-1RAs pode ultrapassar os efeitos metabólicos clássicos e envolver processos relacionados à neuroplasticidade, inflamação e comunicação intestino-cérebro. Entretanto, a extrapolação desses resultados para doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas em humanos deve ser feita com cautela. Os estudos disponíveis utilizam predominantemente modelos animais de obesidade, diabetes ou neurodegeneração, nos quais alterações metabólicas e inflamatórias já estão presentes. Portanto, a melhora cognitiva ou comportamental pode resultar de uma combinação entre redução da inflamação, melhora da resistência à insulina, alteração da microbiota e efeitos centrais diretos ou indiretos do GLP-1RA.

A evidência mais recente reforça a necessidade de investigar essas possibilidades de forma integrada. Um estudo sobre a ação antidepressiva da liraglutida demonstrou que a resposta comportamental dependeu da microbiota e esteve associada à produção de 2-AG, sugerindo uma via intestino-cérebro independente da presença de GLP-1R neuronal (Bian et al., 2026). Esse resultado amplia a perspectiva terapêutica dos GLP-1RAs e sugere que futuras estratégias poderão não se limitar à ativação farmacológica do receptor, mas também explorar microbiota,

metabólitos e vias neuroimunes como componentes modificáveis do tratamento.

Em conjunto, os estudos analisados sustentam a existência de uma interação biologicamente plausível entre os agonistas do receptor GLP-1 (GLP-IRAs) e diferentes componentes do eixo intestino-cérebro. Os mecanismos descritos incluem modulação da microbiota, alteração da integridade da barreira intestinal, produção de metabólitos, sinalização neuroendócrina e modulação da resposta glial e inflamatória cerebral. Esses mecanismos foram particularmente evidenciados em modelos experimentais, nos quais os GLP-IRAs foram associados a alterações da microbiota, redução da permeabilidade intestinal, Modulação De Células Gliais E Melhora De Alterações Cognitivas E Comportamentais (Charpentier et al., 2021; De Paiva et al., 2024; Soares da Silva et al., 2025; Qi et al., 2025; Bian et al., 2026).

Entretanto, a força dessas evidências é desigual, uma vez que os mecanismos mais integrados foram demonstrados predominantemente em modelos animais, enquanto os estudos clínicos apresentam resultados heterogêneos quanto à microbiota e ainda são escassos em relação aos desfechos neuroimunes. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, a administração de liraglutida durante 12 semanas não promoveu alterações significativas na composição global da microbiota intestinal (Smits et al., 2021). Resultados clínicos observacionais, por outro lado, identificaram alterações na diversidade e na estrutura da comunidade microbiana após liraglutida, evidenciando a heterogeneidade da resposta entre diferentes desenhos e populações (Shang et al., 2021). Essa divergência reforça que os

achados experimentais não podem ser automaticamente extrapolados para seres humanos.

Assim, a principal lacuna identificada não está apenas na ausência de estudos sobre GLP-1RAs e microbiota, mas na insuficiência de estudos clínicos capazes de integrar simultaneamente microbiota, metabólitos, permeabilidade intestinal, inflamação e desfechos neurológicos. Embora estudos experimentais recentes tenham utilizado abordagens integradas de microbioma, metabolômica e transcriptômica para investigar a comunicação entre intestino e cérebro, essa integração ainda é limitada na pesquisa clínica (Qi et al., 2025; Bian et al., 2026). A confirmação desses mecanismos em humanos poderá determinar se a modulação do eixo intestino-cérebro constitui apenas uma consequência dos efeitos metabólicos dos GLP-1RAs ou se representa, de fato, um componente terapêutico independente e potencialmente explorável.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão evidenciou que os agonistas do receptor GLP-1 apresentam potencial para modular diferentes componentes do eixo intestino-cérebro, envolvendo alterações na microbiota intestinal, integridade da barreira intestinal, produção de metabólitos, sinalização neuroendócrina e resposta neuroimune. Os estudos experimentais também demonstraram associação entre essas alterações e redução da neuroinflamação, modulação da atividade microglial e melhora de parâmetros cognitivos e comportamentais, sugerindo que os efeitos dos GLP-1RAs podem ultrapassar sua ação metabólica convencional.

Entretanto, os resultados demonstram que a evidência ainda é predominantemente pré-clínica, enquanto os estudos conduzidos em humanos permanecem limitados e apresentam resultados heterogêneos, particularmente quanto às alterações da microbiota. Dessa forma, embora os achados sustentem uma interação biologicamente plausível entre GLP-1RAs e o eixo intestino-cérebro, ainda não é possível estabelecer de forma definitiva a causalidade ou determinar a contribuição relativa dos mecanismos intestinais, metabólicos e centrais.

Em conjunto, os resultados apontam o eixo intestino-cérebro como uma perspectiva terapêutica promissora para ampliar a compreensão dos efeitos neuroimunes dos GLP-1RAs, especialmente por meio da interação entre microbiota, metabólitos e processos inflamatórios. Estudos clínicos futuros, com acompanhamento longitudinal e avaliação integrada de microbioma, metabolômica, marcadores de permeabilidade intestinal, inflamação e desfechos neurológicos, serão fundamentais para determinar a relevância translacional desses mecanismos e seu potencial como alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIAN, Liang et al. Microbiota-driven gut-brain signaling underlies antidepressant effects of a GLP-1 analog. *Cell Host & Microbe*, v. 34, n. 6, p. 1000-1017.e5, 2026. DOI: 10.1016/j.chom.2026.05.003.

CHARPENTIER, Julie et al. Liraglutide targets the gut microbiota and the intestinal immune system to regulate insulin secretion. *Acta Diabetologica*, v. 58, n. 7, p. 881-897, 2021. DOI: 10.1007/s00592-020-01657-8.

DE PAIVA, Igor Henrique Rodrigues et al. Semaglutide attenuates anxious and depressive-like behaviors and reverses the cognitive impairment in a type 2 diabetes mellitus mouse model via the microbiota-gut-brain axis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 19, n. 1, 36, 2024. DOI: 10.1007/s11481-024-10142-w.

FENG, Jing et al. Effects of semaglutide on gut microbiota, cognitive function and inflammation in obese mice. *PeerJ*, v. 12, e17891, 2024. DOI: 10.7717/peerj.17891.

GENITSARIDI, Irini et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 149-156, 2026. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00299-2.

GOFRON, Krzysztof Ksawery; WASILEWSKI, Andrzej; MAŁGORZEWICZ, Sylwia. Effects of GLP-1 analogues and agonists on the gut microbiota: a systematic review. *Nutrients*, v. 17, n. 8, p. 1303, 2025. DOI: 10.3390/nu17081303.

KAMATH, Srinivas; CHAN, Nicole S. L.; JOYCE, Paul. GLP-1 agonists and the gut microbiome: a bidirectional relationship. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 92, n. 5, p. 1309-1325, 2026. DOI: 10.1002/bcp.70487.

KHAN, Muhammad Talha et al. From gut to brain: the roles of intestinal microbiota, immune system, and hormones in intestinal physiology and gut-brain-axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 607, 112599, 2025. DOI: 10.1016/j.mce.2025.112599.

KNUDSEN, Lotte Bjerre; LAU, Jesper. The discovery and development of liraglutide and semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p.

155, 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00155.

LIN, Ming-Hong et al. The GLP-1 receptor agonist exenatide ameliorates neuroinflammation, locomotor activity, and anxiety-like behavior in mice with diet-induced obesity through the modulation of microglial M2 polarization and downregulation of SR-A4. *International Immunopharmacology*, v. 115, 109653, 2023. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109653.

MÜLLER, Timo D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, v. 30, p. 72-130, 2019. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010.

QI, Liqin et al. Gut microbiota mediates semaglutide attenuation of diabetes-associated cognitive decline. *Neurotherapeutics*, v. 22, n. 5, e00615, 2025. DOI: 10.1016/j.neurot.2025.e00615.

RUTSCH, Andrina; KANTSJÖ, Johan B.; RONCHI, Francesca. The gut-brain axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 604179, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604179.

SHANG, Junjie et al. Liraglutide-induced structural modulation of the gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ*, v. 9, e11128, 2021. DOI: 10.7717/peerj.11128.

SMITS, Mark M. et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: a 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, v. 47, n. 5, 101223, 2021. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101223.

SOARES DA SILVA, Rodrigo et al. Anorexigenic and anti-inflammatory signaling pathways of semaglutide via the microbiota-

gut-brain axis in obese mice. *Inflammopharmacology*, v. 33, n. 2, p. 845-864, 2025. DOI: 10.1007/s10787-024-01603-y.

WONG, Chi Kin et al. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metabolism*, v. 36, n. 1, p. 130-143.e5, 2024. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.11.009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity and overweight*. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 13 ago. 2026.

¹ Nutricionista, Mestra em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5743-9894>.
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/7440781732943713>

² Nutricionista, Especialista em Nutrição, Metabolismo e Fisiologia do Esporte, Universidade Federal do Piauí
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7525-8809>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7585337919903364>

³ Nutricionista, Mestranda em Saúde e Comunidade, Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4959-0335>.
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0416409443289961>

⁴ Nutricionista, Mestranda em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4453-6217>.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/585602657039896>

⁵ Nutricionista, Mestra em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7194-690X>.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9274926407251301>

⁶ Enfermeira, Mestra em Ciências e Saúde, Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7711-926X>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6958293564184754>

⁷ Graduanda em Nutrição, Universidade Estadual do Ceará. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7035270774430579>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7879-760X>

⁸ Nutricionista, Doutora em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8270-9018>.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1452745630483989>

⁹ Nutricionista, Mestranda em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9071512756221468>

¹⁰ Nutricionista, Especialista em Gestão da Qualidade e Segurança dos Alimentos - UNIVERITAS. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4792-429X>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2712589721700144>

¹¹ Nutricionista, Especialista em Especialista em Nutrição Estética e Funcional - FARES. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0591622548464747>

¹² Médica Veterinária, Universidade Federal do Piauí. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5051407441529807>

¹³ Nutricionista, Especialista em Atenção Hospitalar à Saúde da Mulher e da Criança pela Maternidade, Universidade Federal do

Ceará. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3599-380X>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8568374304092289>

¹⁴ Nutricionista, Mestra em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4353650266104515>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0739-0270>