

Eventos adversos neuropsiquiátricos relacionados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1: uma revisão sistemática


Neuropsychiatric adverse events related to the use of GLP-1 receptor agonists: a systematic review

Eventos adversos neuropsiquiátricos relacionados con el uso de agonistas del receptor GLP-1: una revisión sistemática

Ana Carolina Parahyba Asfor¹ 

Ticiana Ribeiro de Oliveira¹ 

Matheus Eugênio de Sousa Lima¹ 

 10.59487/2965-1956-4-16811

1. Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto

Autora correspondente: asforcarol@hotmail.com

Título Resumido: Eventos adversos pelo uso de agonistas de GLP-1

Submetido em:
15/10/2025

Aprovado em:
04/11/2025

Publicado em:
17/12/2025



Conflitos de interesse: Não há qualquer conflito de interesses declarado pelos autores.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os principais eventos adversos neuropsiquiátricos associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1. **Metodologia:** Esta revisão sistemática analisou artigos publicados entre 2019 e 2025 nas bases PubMed e Medline, utilizando os termos de busca “GLP-1 agonist”, “mental disorders” e “adverse effects”. Foram incluídos delineamentos observacionais e experimentais. Nove artigos foram selecionados, abrangendo delineamentos diversos, como farmacovigilância, coortes retrospectivas, randomização mendeliana e análises *post hoc* de ensaios clínicos. **Resultados:** Estudos de farmacovigilância identificaram possível associação entre agonistas do receptor de GLP-1 e eventos adversos neuropsiquiátricos. Em análises com semaglutida, observaram-se razões ajustadas de 1,70 para depressão, 1,26 para ansiedade e 1,45 para comportamento suicida. Outro estudo indicou razão de 2,55 para ideação suicida em usuários de semaglutida para perda de peso, além de relatos de transtornos alimentares. Em contraste, análises *post hoc* de ensaios clínicos não mostraram diferenças significativas em sintomas depressivos ou ideação suicida frente ao placebo. Estudos de randomização mendeliana sugeriram risco reduzido de ativação do receptor de GLP-1 para esquizofrenia, transtorno bipolar e bulimia nervosa, e um estudo transversal associou a semaglutida à redução de sintomas ansiosos e depressivos. **Conclusão:** A relação causal entre agonistas do receptor de GLP-1 e eventos adversos neuropsiquiátricos graves não está totalmente estabelecida. A heterogeneidade metodológica e fatores confundidores explicam as discrepâncias; enquanto estudos de farmacovigilância levantam alertas, estudos com delineamento mais controlado não confirmam causalidade. Recomenda-se o monitoramento ativo de pacientes em tratamento, sendo necessários ensaios clínicos randomizados de maior escala para elucidar a relação risco-benefício desses fármacos.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos. Transtornos Mentais.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the main neuropsychiatric adverse events associated with the use of GLP-1 receptor agonists. **Methods:** This systematic review analyzed articles published between 2019 and 2025 in the PubMed and Medline databases, using the search terms “GLP-1 agonist,” “mental disorders,” and “adverse effects.” Observational and experimental study designs were included. Nine articles were selected, encompassing diverse methodologies such as pharmacovigilance studies, retrospective cohorts, Mendelian randomization, and post-hoc analyses of randomized clinical trials. **Results:** Pharmacovigilance studies identified a possible association between GLP-1 receptor agonists and neuropsychiatric adverse events. Analyses involving semaglutide showed adjusted reporting odds ratios of 1.70 for depression, 1.26 for anxiety, and 1.45 for suicidal behavior. Another study reported a ratio of 2.55 for suicidal ideation among semaglutide users for weight loss, as well as cases of eating disorders. In contrast, post hoc analyses of clinical trials did not reveal significant differences in depressive symptoms or suicidal ideation compared with placebo. Mendelian randomization studies suggested a reduced risk of GLP-1 receptor activation for

schizophrenia, bipolar disorder, and bulimia nervosa, while one cross-sectional study associated semaglutide with decreased symptoms of anxiety and depression. **Conclusion:** A direct causal relationship between GLP-1 receptor agonists and severe neuropsychiatric adverse events has not been fully established. Methodological heterogeneity and confounding factors account for the discrepancies: while pharmacovigilance studies raise concerns, more controlled study designs do not confirm causality. Active clinical monitoring of patients is recommended, and larger randomized clinical trials are needed to clarify the risk–benefit profile of these drugs.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Mental Disorders.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los principales eventos adversos neuropsiquiátricos asociados al uso de agonistas del receptor de GLP-1. **Metodología:** Esta revisión sistemática analizó artículos publicados entre 2019 y 2025 en las bases de datos PubMed y Medline, utilizando los términos de búsqueda “GLP-1 agonist”, “mental disorders” y “adverse effects”. Se incluyeron estudios observacionales y experimentales. Se seleccionaron nueve artículos con distintos diseños, como farmacovigilancia, cohortes retrospectivas, randomización mendeliana y análisis *post hoc* de ensayos clínicos. **Resultados:** Los estudios de farmacovigilancia identificaron una posible asociación entre agonistas del receptor de GLP-1 y eventos adversos neuropsiquiátricos. En los análisis con semaglutida se observaron razones de posibilidades ajustadas de 1,70 para depresión, 1,26 para ansiedad y 1,45 para conducta suicida. Otro estudio indicó una razón de 2,55 para ideación suicida en usuarios de semaglutida para pérdida de peso, además de informes de trastornos alimentarios. En contraste, los análisis *post hoc* de ensayos clínicos no mostraron diferencias significativas en síntomas depresivos ni ideación suicida frente al placebo. Los estudios de randomización mendeliana sugirieron un riesgo reducido de activación del receptor de GLP-1 para esquizofrenia, trastorno bipolar y bulimia nerviosa, y un estudio transversal asoció la semaglutida con una reducción de los síntomas de ansiedad y depresión. **Conclusión:** La relación causal entre los agonistas del receptor de GLP-1 y los eventos adversos neuropsiquiátricos graves no está completamente establecida. La heterogeneidad metodológica y los factores de confusión explican las discrepancias: mientras los estudios de farmacovigilancia generan alertas, los diseños más controlados no confirman la causalidad. Se recomienda el monitoreo activo de los pacientes en tratamiento y se requieren ensayos clínicos aleatorizados de mayor escala para esclarecer la relación riesgo-beneficio de estos fármacos.

Palabras clave: Agonistas Receptor de Péptidos Similares al Glucagón. Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos. Trastornos Mentales.

INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), também conhecidos como agonistas do receptor de GLP-1, são fármacos que mimetizam a ação do hormônio incretina GLP-1, estimulando a secreção de insulina e inibindo a liberação de glucagon de forma dependente da glicose. Eles também atuam reduzindo o esvaziamento gástrico e promovendo a saciedade central¹.

Alguns dos principais agonistas do receptor de GLP-1 disponíveis incluem semaglutida, liraglutida, exenatida e tirzepatida². As principais indicações de uso são o tratamento da

diabetes mellitus tipo 2 e o controle da obesidade, reduzindo o risco cardiovascular³. No entanto, além das indicações clássicas, a literatura tem demonstrado resultados promissores do seu uso em outros contextos clínicos, incluindo as doenças neuropsiquiátricas. Evidências demonstram que receptores de GLP-1 possuem expressividade no sistema nervoso central em regiões que atuam na regulação de humor, na ansiedade, no processamento de recompensa e na cognição⁴.

Ainda assim, efeitos adversos neuropsiquiátricos podem estar presentes com o uso desses fármacos, como sintomas depressivos e ansiosos, ideação suicida, insônia e transtornos alimentares. O início desses efeitos geralmen-

te ocorre nas primeiras semanas de tratamento, sendo sua frequência mais alta em mulheres e pacientes com múltiplas comorbidades psiquiátricas⁵. A relação causal ainda não está totalmente estabelecida. Diante do uso crescente desses fármacos em contextos diversos, incluindo em populações sem doenças metabólicas, há preocupações crescentes com esses efeitos, inclusive com monitoramento ativo e alertas de agências regulatórias ao redor do mundo.

Nesse contexto, este estudo tem o objetivo de avaliar os principais eventos adversos neuropsiquiátricos associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1 encontrados nos estudos quantitativos realizados nos últimos anos.

METODOLOGIA

A presente revisão sistemática da literatura foi desenvolvida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca foi realizada nas bases de dados PubMed e Medline, contemplando publicações de 2019 a 2025. Foram utilizados os seguintes termos de busca, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR: “GLP-1 agonist”, “mental disorder” e “adverse effects”. A estratégia completa de busca foi adaptada conforme a sintaxe específica de cada base, de forma a maximizar a sensibilidade e a especificidade dos resultados.

A partir dos objetivos, foram incluídos

artigos que: 1) avaliaram o uso de agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida, semaglutida e exenatida, entre outros, em indivíduos com diagnóstico de transtornos mentais; 2) apresentaram delineamentos observacionais ou experimentais (ensaios clínicos, coortes, estudos caso-controle e séries de casos); e 3) estavam disponíveis em texto completo nas línguas portuguesa ou inglesa. E foram excluídos: 1) estudos pré-clínicos (realizados com animais ou em modelos celulares); 2) pesquisas envolvendo transtornos neurocognitivos maiores (demências), uma vez que os autores optaram por analisar efeitos adversos em transtornos mentais; 3) estudos que tinham como foco o uso de substâncias ou transtornos relacionados ao uso de álcool e outras drogas; 4) revisões sistemáticas, integrativas, narrativas, editoriais, cartas ao editor e resumos de congresso. Foram utilizadas revisões sistemáticas para fundamentar a discussão e comparação com os achados encontrados na presente revisão.

A seleção foi realizada em duas etapas. Inicialmente, títulos e resumos foram triados para identificação de estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os textos completos foram analisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A seleção e a extração de dados foram conduzidas por três revisores. Os estudos incluídos tiveram extraídos os seguintes dados: autor e ano de publicação, tipo de estudo, população/exposição, desfechos neuropsiquiátricos, além dos principais resultados. A síntese dos dados foi

realizada de forma qualitativa, dada a heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis. Os resultados foram sintetizados em formato de narrativa, destacando os principais efeitos adversos neuropsiquiátricos relacionados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 33 artigos a partir da seleção dos títulos e resumos. Após a leitura dos textos completos, nove artigos foram selecionados. Os estudos são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Artigos publicados sobre efeitos adversos neuropsiquiátricos do uso de agonistas do receptor de GLP-1

Estudo	Tipo de Estudo	População/Exposição	Principais Achados
Lu et al. (2025)	Farmacovigilância (FAERS)	25.110 casos – antagonistas do receptor de GLP-1 (incluindo semaglutida, liraglutida, tirzepatida)	Sinais neuropsiquiátricos com ROR positivo: cefaleia (1,74), enxaqueca (1,28), anormalidades olfatórias (2,44), anormalidades sensoriais (1,69). Semaglutida associada a ideação suicida (ROR 2,55 para perda de peso).
Nishida et al. (2025)	Farmacovigilância (VigiBase)	21.414 ADRs psiquiátricas em >2 milhões de relatos	Semaglutida associada a transtornos alimentares (aROR 6,80), ansiedade (1,26), depressão (1,70), comportamento suicida (1,45). Liraglutida associada a demência (1,12).
Wadden et al. (2024)	Análise <i>post hoc</i> de ensaios clínicos (STEP 1-3-5)	3681 pacientes com sobrepeso/obesidade	Sem diferença significativa entre semaglutida e placebo em relação a depressão ou ideação suicida. Cefaleia e tontura foram os sintomas neuropsiquiátricos mais comuns.
Chao et al. (2019)	Ensaio randomizado (IBT + liraglutida)	150 adultos obesos	Liraglutida com IBT reduziu psicopatologia alimentar a curto prazo. Sem efeitos adversos sobre saúde mental.
Kornelius et al. (2024)	Coorte retrospectiva (TriNetX)	Pacientes com obesidade usando liraglutida ou semaglutida	Agonistas do receptor de GLP-1 associados a aumento de risco: depressão (HR 2,95), ansiedade (2,08), comportamento suicida (2,06).
Chen et al. (2024)	Farmacovigilância (FAERS)	8.240 relatos psiquiátricos	Eventos como insônia, compulsão alimentar, medo de comer associados a agonistas do receptor de GLP-1. Maior frequência com semaglutida (5,82%).
Guirguis et al. (2024)	Farmacovigilância (FAERS)	5.378 eventos psiquiátricos, 383 graves (ideação suicida, autoagressão)	Associação entre semaglutida, liraglutida, tirzepatida e pensamentos/ações suicidas, sem inferência de causalidade.
Xiang e Peng (2025)	Randomização mendeliana (GWAS)	Dados genéticos (eQTLs, GWAS europeus)	Ativação do receptor de GLP-1 associada a menor risco de esquizofrenia (OR 0,84). Efeito mediado por perda de peso, não por controle glicêmico.
Witaszek et al. (2024)	Estudo transversal (GAD-7 / PHQ-9)	1105 mulheres; 235 com liraglutida, 232 com semaglutida	Semaglutida associada à redução de sintomas de ansiedade e depressão. Liraglutida não mostrou associação significativa.

Fonte: Elaborado pelos autores.

As metodologias analisadas foram bastante diversas. Quatro estudos basearam-se em dados de farmacovigilância, utilizando os bancos FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) e base de dados da OMS (VigiBase). Um estudo correspondeu a uma análise *post hoc* de ensaios clínicos. Além disso, foram identificados um estudo de coorte retrospectivo, um estudo transversal e um estudo genético com abordagem de randomização mendeliana.

Lu et al.⁶ utilizaram dados do FAERS e encontraram 25.100 casos de notificações de reações adversas associadas a semaglutida, liraglutida, tirzepatida, exenatida e dulaglutida. Também se buscou examinar as diferenças entre os vários fármacos e suas indicações (diabetes mellitus e perda de peso). Foram encontradas *reporting odds ratios* (ROR) positivas para diversos sinais neuropsiquiátricos, como cefaleia (ROR 1,74), enxaqueca (ROR 1,28), anormalidades olfatórias (ROR 2,44) e anormalidades sensoriais (ROR 1,69). Além disso, observou-se associação entre semaglutida e ideação suicida (ROR 2,55) quando utilizada para perda de peso.

Chen et al.⁷ também se basearam no FAERS. De um total de 181.238 relatos de eventos adversos associados ao tratamento com agonistas do receptor GLP-1, 8.240 foram classificados como eventos adversos psiquiátricos. A semaglutida foi o fármaco com maior frequência de relatos psiquiátricos (5,82%). Também foram identificadas oito categorias de eventos adversos

psiquiátricos que apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o tratamento com as canetas emagrecedoras: vômito autoinduzido, medo de comer, compulsão alimentar, insônia, nervosismo, medo de injeção, transtorno alimentar e estresse.

Guirguis et al.⁸ identificaram 209.354 eventos adversos no FAERS. Destes, 5.378 foram eventos adversos neuropsiquiátricos, sendo 383 classificados como sérios (incluindo ideação suicida e autoagressão). Foram avaliados os fármacos liraglutida, semaglutida, exenatida, dulaglutida, tirzepatida, albiglutida e lixisenatida. Metformina e orlistate foram usados como comparadores.

Nishida et al.⁹ avaliaram os fármacos dulaglutida, semaglutida e liraglutida utilizando dados do VigiBase. Os autores observaram associação entre semaglutida e risco aumentado para diversos transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos alimentares (aROR 6,80), depressão (aROR 1,70), ansiedade (aROR 1,26) e comportamento suicida (aROR 1,45). A liraglutida, por sua vez, foi associada à demência (aROR 1,12). O estudo não identificou um aumento significativo na notificação geral de eventos adversos neuropsiquiátricos para os agonistas do receptor de GLP-1 como classe. As notificações foram predominantemente de mulheres (67%), com 31% dos relatórios considerados graves.

É importante destacar que análises de desproporcionalidade devem ser realizadas em

estudos de farmacovigilância. Uma análise no banco de dados global de Relatórios Individuais de Segurança de Casos da Organização Mundial da Saúde (ICSR/OMS) evidenciou uma desproporcionalidade significativa para ideação suicida associada à semaglutida em comparação a outros agonistas do receptor de GLP-1. Foram verificados co-relatos de administração de antidepressivos e benzodiazepínicos, o que sugere que pessoas com transtornos de ansiedade/depressão podem estar sujeitas a uma probabilidade maior de relatar ideação suicida se expostas à semaglutida. A análise foi repetida excluindo-se os casos em que antidepressivos foram co-relatados, e o sinal de desproporcionalidade não foi mais detectado¹⁰.

Os efeitos neuropsiquiátricos dos receptores de GLP-1 chamam atenção, devido, principalmente, à sua atividade no sistema nervoso central (SNC). Os receptores de GLP-1 são amplamente encontrados em regiões cerebrais importantes envolvidas na regulação do humor, controle do apetite e processamento de recompensas, incluindo o hipotálamo, o tronco encefálico e o sistema límbico¹¹. Observações clínicas associaram o uso destes receptores a uma série de sintomas psiquiátricos, incluindo distúrbios do humor, ideação suicida, comprometimento cognitivo e alterações no processamento do apetite e da recompensa¹².

Wadden et al.¹³ em análise post-hoc de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (STEP

1-3-5) encontraram resultados divergentes dos estudos de farmacovigilância. O estudo incluiu 3.681 pacientes que viviam com sobrepeso ou obesidade sem transtornos mentais conhecidos. A comparação primária era entre o tratamento com semaglutida e o placebo. Os autores não encontraram diferença significativa entre o grupo que recebeu semaglutida e o grupo que recebeu placebo em relação à depressão ou à ideação suicida.

Chao et al.¹⁴ realizaram um ensaio clínico randomizado de grupo paralelo, aberto, de único centro, que examinou o efeito da liraglutida em combinação com uma intervenção comportamental com 150 adultos obesos. Liraglutida com *intensive behavioral therapy* (IBT) reduziu a psicopatologia alimentar a curto prazo. Sem efeitos adversos sobre saúde mental dos participantes.

Os resultados de Wadden et al.¹³ e Chao et al.¹⁴ corroboram a revisão sistemática realizada por Di Stefano et al.¹⁵, que incluiu 16 estudos publicados entre 2017 e 2024, sendo cinco estudos observacionais, dois ensaios clínicos randomizados, oito análises de farmacovigilância e uma análise *post hoc* de ensaios clínicos randomizados. Os autores não encontraram evidências específicas que sustentassem uma ligação causal entre o uso de agonistas do receptor de GLP-1 e o aumento do risco de comportamento suicida. No entanto, sugeriram que mais pesquisas fossem desenvolvidas antes que conclusões definitivas pudessem ser estabelecidas, e reforçaram ainda a importância do monitoramento de rotina de quaisquer sinais de

alteração no estado mental nos pacientes, considerando as limitações metodológicas dos estudos incluídos.

Kornelius et al.¹² realizaram um estudo de coorte retrospectivo de base comunitária e larga escala com dados da plataforma TriNetX, uma plataforma colaborativa norte-americana. A população era composta por pacientes adultos com obesidade em uso de liraglutida ou semaglutida. Os fármacos foram associados a risco aumentado de depressão (razão de risco [HR] 2,95), ansiedade (HR 2,08) e comportamento suicida (HR 2,06).

Xiang e Peng¹⁶ utilizaram a técnica de randomização mendeliana usando dados genéticos (eQTLs, GWAS europeus) e investigaram a associação da ativação do receptor de GLP-1 com o risco de esquizofrenia (razão de chances [OR] 0,84). Os autores concluíram que o efeito mediado é por perda de peso, não por controle glicêmico.

Outra randomização mendeliana¹⁷ investigou a associação entre GLP-1RAS e 12 transtornos mentais e do neurodesenvolvimento, utilizando 4 SNPs cis-eQTL significativos do eQTL-Gen como instrumentos genéticos. Os autores constataram que a ativação (expressão) do GLP-1R foi associada a um risco significativamente reduzido para: esquizofrenia (OR = 0.72, IC 95% [0.61–0.86]); transtorno bipolar (OR = 0.91, IC 95% [0.88–0.94]); bulimia nervosa (OR = 0.34, IC 95% [0.23–0.52]);

transtorno do estresse pós-traumático (OR = 0.45, IC 95% [0.31–0.67]); e transtorno do espectro autista (OR = 0.55, IC 95% [0.32–0.93]). Houve uma associação aproximadamente significativa para transtornos de ansiedade (OR = 0.90, IC 95% [0.74–1.09]). Nenhuma associação significativa foi observada para anorexia nervosa, depressão ampla, transtorno depressivo maior, ou suicídio e autoleção intencional. Os autores concluíram que ensaios clínicos randomizados de maior escala são necessários para confirmar essas associações e avaliar as relações risco-benefício.

Witaszek et al.¹⁸ realizaram um estudo transversal com uma amostra de 1.105 mulheres. Desse total, 235 mulheres usavam liraglutida e 232 usavam semaglutida. Os pesquisadores utilizaram as ferramentas GAD-7 e PHQ-9 em entrevistas assistidas por computador. O tratamento com semaglutida demonstrou associação significativa com a redução dos sintomas de ansiedade (média do GAD-7: 8,71 ± 6,16) e depressão (média do PHQ-9: 9,76 ± 6,37), enquanto o tratamento com liraglutida não demonstrou associação significativa com as pontuações do GAD-7 e PHQ-9 ($p > 0,01$).

O estudo transversal¹⁸ evidencia uma melhora percebida em sintomas ansiedade e depressão, o que vai de encontro a achados de estudos de farmacovigilância^{7,8}, que identificaram uma frequência não desprezível de relatos psiquiátricos, incluindo insônia, compulsão alimentar, medo de comer e ideação suicida. Essa discrepância de achados pode ter relação com a heterogeneidade metodológica.

É importante considerar os vieses inerentes às análises de farmacovigilância, que se baseiam em notificações espontâneas de eventos adversos, e, portanto, estão sujeitas tanto à subnotificação quanto à supernotificação, impossibilitando a determinação de causalidade. Além disso, a metodologia de farmacovigilância detecta sinais e associações, mas não confirma que o medicamento seja a causa direta desses eventos.

Outro fator confundidor nos estudos é o papel da obesidade como fator de risco para transtornos mentais. A condição pode ser considerada fator de risco para o desenvolvimento de transtornos ansiosos e de humor¹⁹ e afetar sua prevalência, o que pode interferir nos achados dos estudos e no estabelecimento de associações causais. Resultados de uma revisão sistemática²⁰ que avaliou a segurança e eficácia dos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento de sintomas psiquiátricos evidenciaram potenciais diferenças na sua eficácia, dependendo da presença de condições psiquiátricas primárias ou metabólicas. Em pacientes portadores de transtornos psiquiátricos primários, os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 no humor foram modestos e inconsistentes, provavelmente refletindo a complexidade neurobiológica das condições psiquiátricas. Já em indivíduos com transtornos metabólicos primários, como diabetes mellitus tipo 2 ou obesidade, os estudos mostraram melhorias mais consistentes nos sintomas depressivos e na

qualidade de vida com o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1.

No estudo genético de Xiang e Peng¹⁵, a ativação do receptor de GLP-1 foi associada a menor risco de esquizofrenia, possivelmente mediado pela perda de peso. Entretanto, ainda que estudos populacionais relacionem a obesidade a risco aumentado para transtornos psiquiátricos diversos, para transtornos do espectro psicótico essa relação é menos clara e pode ser bidirecional ou até inversa²¹.

Ainda assim, os achados fortalecem a existência de um eixo metabólico-mental no qual a ação do GLP-1 pode exercer influência na melhora ou piora dos sintomas de humor e ansiedade. Estudos translacionais³ evidenciam que isso ocorre através da modulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, dos sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, e da atuação direta na neuroplasticidade e neurogênese. No entanto, há uma carência de estudos longitudinais que poderiam trazer evidências mais substanciais em relação à causalidade clínica.

Embora a farmacovigilância tenha levantado sinais de preocupação, estudos de randomização mendeliana – método destinado a inferir causalidade – e a maioria dos ensaios clínicos randomizados tendem a não confirmar uma ligação causal direta. A diferença nos achados pode ser atribuída a limitações metodológi-

cas inerentes a cada desenho de estudo e a diferenças nas populações estudadas e nos mecanismos de notificação. A randomização mendeliana, por empregar instrumentos genéticos, é metodologicamente mais robusta para contornar esses fatores confundidores¹⁶.

É importante ressaltar que, após a aprovação da semaglutida para o tratamento da obesidade, surgiram diversos relatórios pós-comercialização relacionando seu uso à depressão e à ideação suicida⁹. A obesidade, por sua condição multifatorial, está frequentemente associada a uma maior prevalência de problemas de saúde mental, e os pacientes em uso de agonistas do receptor de GLP-1, especialmente no contexto da obesidade, experimentam mudanças expressivas no corpo e no estilo de vida. Os sintomas psiquiátricos podem estar relacionados ao impacto psicológico da perda de peso rápida.

Por outro lado, dentre as hipóteses propostas para explicar os mecanismos pelos quais os agonistas do receptor de GLP-1 podem influenciar os sintomas de transtornos psiquiátricos, está a relação entre inflamação e neuroinflamação em pessoas obesas²². Sabe-se que o excesso de adiposidade aumenta a inflamação sistêmica, incluindo a liberação de citocinas inflamatórias (p. ex., IL-6, TNF- α), que podem atravessar a barreira hematoencefálica, levando à ativação microglial e à possível precipitação de transtornos de humor²². A neuroinflamação vem sendo apontada como um

fator contribuinte para diversos transtornos psiquiátricos²⁴. Dessa forma, sugere-se que terapias baseadas na ativação do receptor de GLP-1 possam ser relevantes no tratamento de transtornos de humor em indivíduos com obesidade ou sobrepeso, uma vez que a perda de peso potencialmente promovida por esses fármacos pode auxiliar na redução de inflamação e neuroinflamação associadas à obesidade²².

Uma revisão abrangente de dados clínicos e não clínicos, relatórios pós-comercialização e evidências empíricas, realizada pelo Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância da Agência Europeia de Medicamentos, estabeleceu que as evidências disponíveis não sustentam uma associação de causalidade entre agonistas do receptor de GLP-1 e comportamentos suicidas ou autolesivos em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2²⁵. A avaliação da *Food and Drug Administration* (FDA) tem, até o momento, apresentado resultados preliminares convergentes²⁶.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados, conclui-se que os achados são mistos e as evidências são divergentes, sobretudo em razão da heterogeneidade metodológica. A discrepância nos achados pode ser atribuída às limitações inerentes aos estudos de farmacovigilância (que detectam sinais, mas não causalidade), bem como à influência de fatores

confundidores.

Apesar de estudos genéticos e de ensaios clínicos randomizados não terem estabelecido uma ligação causal direta com eventos adversos neuropsiquiátricos graves, a frequência não desprezível de relatos psiquiátricos nos bancos de farmacovigilância, especialmente de ideação suicida, exige cautela e monitoramento ativo por parte das agências regulatórias e dos clínicos.

É crucial que pacientes que iniciam o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1, especialmente aqueles com múltiplas comor-

bidades psiquiátricas, sejam rotineiramente monitorados quanto a quaisquer sinais de alteração no estado mental. Além disso, há carência de estudos longitudinais capazes de fornecer dados mais robustos em relação à causalidade clínica. Ensaios clínicos randomizados de maior escala são necessários para confirmar as associações, sejam elas benéficas ou adversas, e avaliar a relação risco-benefício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zayed ME, Khyat NO, Alsibyani RW, Alshami RZ, Alsubahi RA, Alamoudi MK. An insight into pharmaceutical design and pharmacokinetic characteristics of GLP-1 RAs. *Curr Pharm Des.* 2025;CPD-EPUB-150007. doi:10.2174/0113816128375766250720234005
2. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor analogues in type 2 diabetes: their use and differential features. *Clin Drug Investig.* 2019;39(8):805-819. doi:10.1007/s40261-019-00826-0
3. Gonzalez-Rellan MJ, Drucker DJ. New molecules and indications for GLP-1 medicines. *JAMA.* 2025;2838996. doi:10.1001/jama.2025.14392
4. Al Qassab M, Mneimneh M, Jradi A, Derbas B, Dabboussi D, Khoury Baini J, et al. The expanding role of GLP-1 receptor agonists: advancing clinical outcomes in metabolic and mental health. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(4):285. doi:10.3390/cimb47040285
5. Chen W, Cai P, Zou W, Fu Z. Psychiatric adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1330936. doi:10.3389/fendo.2024.1330936
6. Lu W, Wang S, Tang H, Yuan T, Zuo W, Liu Y. Neuropsychiatric adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Eur Psychiatry.* 2025;68(1):e20. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1803
7. Chen W, Cai P, Zou W, Fu Z. Psychiatric adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *Front Endocrinol.* 2024;15:1330936. doi:10.3389/fendo.2024.1330936

8. Guirguis A, Chiappini S, Papanti GD, Vickers-Smith R, Harris D, Corkery JM, et al. Exploring the association between suicidal thoughts, self-injury, and GLP-1 receptor agonists in weight loss treatments: Insights from pharmacovigilance measures and unmasking analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;82:82-91. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.02.003
9. Nishida K, Chrétien B, Dolladille C, Ebina T, Aleksic B, Cabé N, et al. Psychiatric and psychological adverse effects associated with dulaglutide, semaglutide, and liraglutide: A VigiBase study. *Clin Nutr.* 2025;51:252-265. doi:10.1016/j.clnu.2025.06.011
10. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality analysis from World Health Organization data on semaglutide, liraglutide, and suicidality. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2423385. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.23385
11. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59:954-65. doi:10.1007/s00125-016-3874-y
12. Kornelius E, Huang J-Y, Lo S-C, Huang C-N, Yang Y-S. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. *Sci Rep.* 2024; 14:24433. doi:10.1038/s41598-024-75965-2
13. Wadden TA, Brown WM, Egebjerg L, Frenkel RE, Goldman B, McGowan B, et al. Psychiatric Safety of Semaglutide for Weight Management in People Without Known Major Psychopathology: Post Hoc Analysis of the STEP 1, 2, 3, and 5 Trials. *JAMA Intern Med.* 2024;184(9):1019-1028. doi:10.1001/jamainternmed.2024.4346
14. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA, Gruber KA, Alamuddin N, Berkowitz RI, et al. Effects of Liraglutide and Behavioral Weight Loss on Food Cravings, Eating Behaviors, and Eating Disorder Psychopathology. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(12):2005-2010. doi:10.1002/oby.22653
15. Di Stefano R, Rindi LV, Baldini V, Rossi R, Pacitti F, Jannini EA et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide and suicidal ideation and behavior: a systematic review of clinical studies and pharmacovigilance reports. *Diabetes Metab Syndr.* 2025;19:103238. doi:10.1016/j.dsx.2025.103238
16. Xiang L, Peng Y. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mental illness: evidence from a Mendelian randomization study. *Int J Mol Sci.* 2025;26(6):2741. doi:10.3390/ijms26062741
17. Zhang L, Chen X, Xu Y, Liu J, Liu Z. Exploring glucagon-like peptide-1 receptor agonists as potential disease-modifying agent in psychiatric and neurodevelopmental conditions: evidence from a drug target Mendelian randomization. *BMC Psychiatry.* 2025;25(1):484. doi:10.1186/s12888-025-06413-8
18. Witaszek T, Kłoda K, Mastalerz-Migas A, Babicki M. Association between symptoms of depression and generalised anxiety disorder evaluated through PHQ-9 and GAD-7 and anti-obesity treatment in Polish adult women. *Nutrients.* 2024;16(15):2438. doi:10.3390/nu16152438
19. Leutner M, Dervic E, Bellach L, Klimek P, Thurner S, Kautzky A. Obesity as

- pleiotropic risk state for metabolic and mental health throughout life. *Transl Psychiatry*. 2023; 13(1):175. doi:10.1038/s41398-023-02447-w
20. Meshkat S, Di Luciano C, Swiderski A, Li G, Aguilar RJ, Dunkley BT et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists for psychiatric symptoms: a systematic review. *Brain Behav*. 2025;15(7):e70661. doi:10.1002/brb3.70661
21. Ma KJ, Chou MH, Chen JD, Huang MQ, Tseng PY, Su SY et al. Exploring the role of obesity in predicting mental health disorders: analyzing the effects of diagnosis sequence order. *BMC Psychiatry*. 2025; 25(1):946. doi:10.1186/s12888-025-07427-6
22. Pantovic-Stefanovic M, Velimirovic M, Jurisic V et al. Exploring the role of TNF- α , TGF- β , and IL-6 serum levels in categorical and noncategorical models of mood and psychosis. **Sci Rep.** 2024;14(1):23117. doi:10.1038/s41598-024-23117
23. Kirichenko TV, Markina YV, Bogatyreva AI, Tolstik TV, Varaeva YR, Starodubova AV. The role of adipokines in inflammatory mechanisms of obesity. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14982. doi:10.3390/ijms232314982
24. Lin MH, Cheng PC, Hsiao PJ 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. *Int Immunopharmacol*. 2023;115:109653. doi:10.1016/j.intimp.2023.109653
25. European Medicines Agency (EMA). EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. EMA. 2023. Available from: [<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>] (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>)
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. FDA. 2024.

Como citar:

Asfor ACP, Oliveira TR de, Lima ME de S. Eventos adversos neuropsiquiátricos relacionados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1: Uma revisão sistemática. *Dialog Interdis Psiq S Ment* [Internet]. [citado 7º de dezembro de 2025]; Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/dipsm/article/view/16811>