

USO INDISCRIMINADO DE SEMAGLUTIDA E RISCOS DE IDEAÇÃO SUICIDA: uma revisão integrativa

INDISCRIMINATE USE OF SEMAGLUTIDE AND RISKS OF SUICIDAL IDEATION: an integrative review

Guilherme da Silva Carvalho¹, Jennifer Maciel de Souza Francisco¹, Maria Isabel de Oliveira Garcia¹, Matheus Diniz Gonçalves Coêlho^{2*}

¹Discente do curso de farmácia - Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba, SP

²Doutor, docente do curso de farmácia - Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba, SP

* Correspondência: profmatheuscoelho@gmail.com

RECEBIMENTO: 27/06/2025 - ACEITE: 06/10/2025

Resumo

A Organização Mundial da Saúde define obesidade como sendo o excesso de gordura corporal em quantidade que determine prejuízos à saúde. Para o controle da obesidade podem ser adotadas estratégias não medicamentosas, como a combinação de exercícios físicos com dietas balanceadas, mediante o acompanhamento de um nutricionista e, se possível, um preparador físico. No entanto, no momento em que essas estratégias falham ou não atingem o esperado dentro de um curto período de tempo, o uso de fármacos que auxiliam na perda de peso tem se tornado uma opção cada vez mais adotada. Neste sentido, observa-se atualmente um aumento significativo no uso de agonistas do receptor GLP 1 (glucagon-like peptide-1) com destaque para o Semaglutida, com a finalidade de contribuir para perda de massa corporal. Embora a Semaglutida tenha se destacado por seus efeitos positivos no controle glicêmico e na redução de peso, é igualmente importante considerar suas possíveis desvantagens, destacando-se a possibilidade de atuação no sistema nervoso, possivelmente ocasionando ideações suicidas. Sendo assim o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, visando analisar a ocorrência e os relatos de ideação suicida associados ao uso de semaglutida, tendo como base artigos científicos publicados no PubMed. Permitiu-se identificar que em determinados grupos de pacientes pode haver um risco importante no consumo desses medicamentos, sendo importante destacar a importância de tratamento individualizado e acompanhamento rigoroso dos pacientes, como forma de minimizar os riscos inerentes ao consumo de tais substâncias.

Palavras-chave: Obesidade; Semaglutida; Ideação Suicida.

Abstract

The World Health Organization defines obesity as an excess of body fat in an amount that impairs health. To control obesity, non-pharmacological strategies may be adopted, such as combining physical exercise with balanced diets, under the guidance of a nutritionist and, when possible, a physical trainer. However, when these strategies fail or do not produce the expected results within a short period of time, the use of weight-loss medications has become an increasingly common option. In this context, there has been a significant rise in the use of GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists—particularly semaglutide—with the aim of promoting body-weight reduction. Although semaglutide has gained prominence due to its positive effects on glycemic control and weight loss, it is equally important to consider its potential disadvantages, especially the possibility of acting on the nervous system, which may lead to suicidal ideation. Thus, the present study aimed to conduct an integrative literature review to analyze the occurrence and reports of suicidal ideation associated with semaglutide use, based on scientific articles published in PubMed. The review identified that, in certain patient groups, there may be a relevant risk associated with the consumption of these medications. This highlights the need for individualized treatment and strict patient monitoring as essential measures to minimize the risks inherent to the use of such substances.

Keywords: Obesity; Semaglutide; Suicidal Ideation.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde define obesidade como sendo o excesso de gordura corporal em quantidade que determine prejuízos à saúde. Um indivíduo é classificado como obeso quando seu Índice de Massa Corporal (IMC) é igual ou superior a 30 kg/m². Aqueles com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² são considerados com sobre peso e já podem apresentar alguns riscos à saúde decorrentes do acúmulo excessivo de gordura.¹ No entanto, apesar de sua simplicidade e praticidade, esse índice pode fornecer resultados imprecisos, uma vez que não faz distinção entre massa muscular e gordura corporal, podendo classificar erroneamente pessoas com alta massa muscular como obesas.

A obesidade é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo, além de ser um grave problema social que exige atenção, uma vez que é fator que predispõe ao desenvolvimento de outras enfermidades crônicas, como doenças cardiovasculares, hepáticas, e até mesmo distúrbios psíquicos. Por essa razão, a obesidade é considerada um dos principais problemas de saúde pública global, associada à morbimortalidade. Indivíduos com sobre peso ou obesidade apresentam cerca de três vezes mais chances de manifestar diabetes tipo 2 em comparação aqueles com peso normal, conforme os critérios de IMC. Além disso, a obesidade está diretamente relacionada à incapacidade funcional, com impactos significativos na qualidade de vida, redução da expectativa de vida e elevação da mortalidade.^{1,2}

Além das sérias consequências para a saúde física e mental, a obesidade impõe um ônus econômico significativo ao Sistema Único de Saúde (SUS). O aumento das doenças crônicas associadas ao excesso de peso resulta em um crescimento alarmante nos custos com tratamentos e internações. Em 2018, os custos totais com hipertensão, diabetes e obesidade no SUS alcançaram 3,45 bilhões de reais (R\$), equivalente a mais de 890 milhões de dólares (US\$). Desse total, 59% foram referentes ao tratamento da hipertensão, 30% ao do diabetes e 11% ao da obesidade. No conjunto, 72% dos custos foram com indivíduos de 30 a 69 anos de idade e 56%, com mulheres.²

Para o controle da obesidade podem ser adotadas estratégias não medicamentosas, como a combinação de exercícios físicos com dietas balanceadas, mediante o acompanhamento de um nutricionista e, se possível, um preparador físico. No entanto, no momento em que essas estratégias falham ou não atingem o esperado dentro de um curto período de tempo, o uso de fármacos que auxiliam na perda de peso tem se tornado uma opção cada vez mais adotada.^{3,4}

A elevada ocorrência de obesidade, aliada à busca incessante por um corpo que se encaixe nos padrões de beleza atuais, influenciado pelas celebridades nas mídias sociais, tem levado muitas pessoas a recorrerem a estratégias consideradas “milagrosas”, voltadas para a perda rápida de peso. Embora existam abordagens saudáveis e seguras, a exemplo da dieta e da prática regular de exercícios, o uso de medicamentos tem sido cada vez mais adotado.⁵

Neste sentido, observa-se atualmente um aumento significativo no uso de agonistas do receptor GLP 1 (glucagon-like peptide-1) com destaque para o Semaglutida, pois estudos têm demonstrado que, sendo um medicamento indicado para o controle de diabetes, ele atua estimulando a secreção de insulina, inibindo a liberação de glucagon, além de retardar o esvaziamento gástrico e, consequentemente, reduzir o apetite.⁶ Dessa forma, ao reduzir os níveis de glicose na corrente sanguínea, o medicamento exerce uma ação inibitória sobre o apetite, contribuindo para perda de massa corporal.

Embora a Semaglutida tenha se destacado por seus efeitos positivos no controle glicêmico e na redução de peso, é igualmente importante considerar suas itações e possíveis desvantagens. As reações adversas mais comuns incluem sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, além de hipoglicemias, especialmente quando associado a sulfonilureias ou insulina. Ademais, o medicamento é contraindicado para mulheres grávidas e para pessoas com histórico familiar de carcinoma medular da tireoide, neoplasia endócrina múltipla tipo 2, pancreatite (aguda ou crônica) ou diabetes tipo 1.⁷

Adicionalmente, alguns pesquisadores têm sugerido que o fármaco possa atuar no sistema nervoso, possivelmente ocasionando ideações suicidas.⁸ Isso levou a investigações por parte de agências reguladoras europeias. Essas questões de segurança psiquiátrica podem servir como um alerta quanto ao uso desse fármaco, considerando o possível risco suicida relacionado ao GLP-1.^{9,10}

Sendo assim o presente estudo teve como objetivo revisar uma revisão sistemática da literatura, visando analisar a ocorrência e os relatos de ideação suicida associados ao uso de semaglutida, tendo como base artigos científicos publicados no PubMed.

MÉTODO

A pesquisa foi realizada prioritariamente em uma das principais bases de artigos científicos disponíveis, a Medline, haja vista sua abrangência e maior acessibilidade de artigos na íntegra, bem como a relevância dos artigos que são disponibilizados nessa plataforma. Foram selecionados artigos publicados nos últimos cinco anos, utilizando as palavras-chave: “depressão”, “semaglutida” e “ideação suicida”. Os artigos serão incluídos se apresentarem correlação direta com o tema, atenderem ao período estabelecido, artigos em inglês, português e espanhol. Estudos que não atenderem aos critérios de inclusão ou que não apresentarem relevância temática serão excluídos.

Após extensa busca de artigos científicos na plataforma Medline, foram identificados 188 artigos, dentro dos quais alguns foram selecionados para compor o presente trabalho, seguindo os critérios de seleção estipulados na metodologia, conforme exposto.

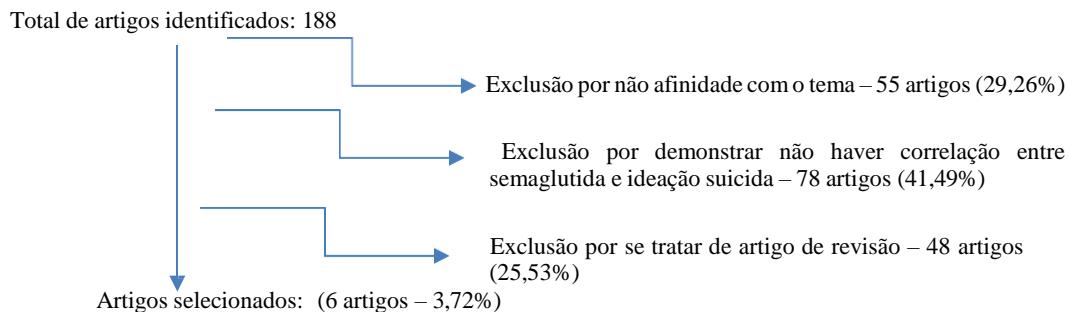


Figura 1: Fluxograma do critério de seleção dos estudos

Resultados

Após avaliação dos artigos que foram selecionados, observou-se que 3% demonstraram haver correlação entre o consumo de semaglutida com a ideação suicida, e as explicações acerca dessa correlação estão resumidamente explicitadas no quadro 1.

Quadro 1: artigos elegíveis para revisão (N=6)

| Autores e ano | Delineamento da pesquisa | Conclusão |
|---|--|---|
| Schoretsanitis et al 2024 ¹¹ | Estudo de desproporcionalidade de um banco de dados de RAM da OMS. | Sinal de ideação suicida foi associado à semaglutida, especialmente em pacientes que usavam antidepressivos, sugerindo presença de transtornos afetivos. |
| Tobaiqy et al 2024 ¹² | Análise de todos os relatórios de segurança de casos individuais para semaglutida, liraglutida e tirzepatida relatados ao banco de dados EudraVigilance entre 01/01/2021 e 30/05/2023. (n=5.000 casos relacionados). | Durante o período estudado pelos autores, ocorreu relato de eventos adversos graves, incluindo tentativas de suicídio e óbito. |
| Chao et al 2022 ¹³ | Visão clínica e análise de casos | Semaglutida é contraindicada para pacientes com histórico de suicídio ou ideação suicida. Deve-se monitorar sintomas depressivos e suspender o uso se houver sinais de comportamento suicida. |
| Ruggiero et al 2024 ⁸ | Estudo retrospectivo de farmacovigilância do banco de dados europeu de farmacovigilância (n=230 casos) | Foram registrados 230 casos de eventos suicidas com RAs GLP1, principalmente com semaglutida e liraglutida, ligados ao uso para controle de peso. Ideação e tentativas de suicídio foram mais frequentes em mulheres, e suicídio consumado, em homens |
| Edy Kornelius et al 2024 ¹⁴ | Análise de coorte retrospectiva, utilizando dados provenientes da rede TriNetX, uma plataforma colaborativa nos Estados Unidos que abrange 66 organizações de saúde. | O grupo Ozempic apresentou aumento de cerca de 2,4 vezes no risco de ideação ou tentativa de suicídio. Wegovy mostrou maior risco para depressão e ansiedade, indicando variação nos efeitos psiquiátricos entre os GLP-1 RA. |

Discussão

Tendo como base os resultados obtidos, é possível identificar que a maioria significativa, equivalente a 78 artigos, ($p<0,0001$) aponta para uma não correlação entre os medicamentos da classe agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1R) e a ideação suicida.^{16,17} Cabe destacar, entretanto, que, segundo a farmacoepidemiologia, basta apenas uma notificação de reação adversa grave para que se cogite a hipótese de insegurança de um medicamento, fato este que dá premissa para realização da presente pesquisa, já que, apesar de minoritariamente, 3% (6 artigos) dos artigos identificados apontaram haver um aumento do risco de comportamento suicida quando do uso de semaglutida e outros medicamentos agonistas de GLP1R.¹²

De fato existem controvérsias acerca do papel de GLP1-RAs com a ideação suicida, já que alguns pesquisadores apontam para um efeito oposto, de forma que tais fármacos induziriam um processo protetor frente a depressão e outros quadros psiquiátricos, de forma semelhante ao GLP1. Segundo tais autores, este mecanismo protetor pode ser decorrente do fato de que o GLP-1 e seus agonistas podem atenuar processos neuroinflamatórios e danos oxidativos, o que pode ser benéfico para a saúde mental, e minimizar o risco de ideação suicida.¹⁸

O mecanismo de proteção que o GLP-1 induz no sistema nervoso é decorrente do fato de que este composto é capaz de promover um aumento dos níveis de BDNF que é uma neurotrofina, ou seja, um fator que promove a sobrevivência, crescimento e diferenciação de neurônios, sendo essencial para neurogênese que é a formação de novos neurônios. GLP-1 também é capaz de incrementar os níveis de CREB que é um fator de transcrição, uma proteína que se liga ao DNA e regula a expressão de genes, ajudando na neuroplasticidade, além do fato desta proteína estar ligada diretamente na síntese do BDNF. Além disto o BDNF ajuda a prevenir a apoptose, morte celular programada, em neurônios, agindo especialmente em regiões como hipocampo e o córtex pré-frontal, que são áreas críticas para o humor e a cognição.¹⁹

O aumento destes fatores exerce um efeito positivo no combate à depressão¹⁹, desde que o paciente esteja em homeostase neuroquímica, ou seja, quando o paciente estiver em estado de equilíbrio interno, com os níveis adequados de neurotransmissores e de outras substâncias químicas envolvidas na comunicação neuronal, levando a benefícios para neuroproteção que acarreta ao baixo risco de depressão.

Por outro lado, existe um grupo de pacientes que pode experimentar um efeito oposto ao efeito benéfico supracitado, mediante falha no processo de regulação neuronal mediada pelo GLP-1, a exemplo de pacientes com dieta hiperlipídica. Neste sentido, estudos com roedores mantidos em uma dieta que contém uma alta porcentagem de gordura em relação aos outros macronutrientes, “*High Fat*”, demonstrou que as cobaias falharam em responder ao GLP-1, tanto reduzindo sua produção quanto diminuindo a eficácia de sua ação,²⁰ evidenciando um viés do uso deste tipo de medicamento, que se por um lado beneficiaria pacientes com homeostase adequada, mediante

promoção de efeito neuroprotetor do GLP-1, de outra forma, em pacientes com determinadas alterações e distúrbios metabólicos, causaria um risco significativo, com baixa incrementação de BDNF e CREB, que implicaria em transtornos de ansiedade e depressão, bem como morte neuronal.²¹

A correlação entre GLP1-RAs e ideação suicida também tem sido aventada por outros pesquisadores, entretanto mediante outros mecanismos e em pacientes com distintas condições clínicas. Neste sentido, em artigo publicado no ano de 2024, no periódico Nature, indicou-se que pacientes em uso de RAs GLP-1 apresentaram um risco 195% maior de depressão grave, um risco 108% maior de ansiedade e um risco 106% maior de comportamento suicida. Segundo os autores, a ativação de receptores de GLP-1 estimula a atividade de neurônios dopaminérgicos, bem como a expressão de transportadores dopaminérgicos nas células nervosas pré-sinápticas, o que leva a uma maior ativação da recaptação de dopamina, e consequentemente, uma diminuição da neurotransmissão dopaminérgica, e, por fim, uma disfunção do sistema de recompensa, o que implica em maior ocorrência de depressão e outros transtornos psiquiátricos, como a ideação suicida.¹⁴

Da mesma forma, pesquisas sugerem que RAs GLP-1 podem afetar principalmente indivíduos com hipodopaminergia, aumentando o risco de depressão e ideação suicida, devido à potencial desregulação da sinalização da dopamina.²² Cabe destacar que a hipodopaminergia é uma condição mormente identificada em pacientes com esquizofrenia. Neste distúrbio, os pacientes comumente apresentam deficit de dopamina no córtex pré-frontal, que, a medida que se intensifica, gera os sintomas negativos desta enfermidade, dentre os quais, anedonia, que é a diminuição da capacidade de sentir prazer, sintoma este que é identificado em transtornos psiquiátricos como depressão maior e transtornos de ansiedade.^{23,24}

A anedonia é considerada um dos principais fatores de risco para ideação suicida. Diversos estudos apontam para uma relação positiva entre anedonia e ideação suicida, sendo esta associação mais positiva identificada em pacientes com transtorno afetivo e pacientes com TEPT (estresse pós- traumático), assim, pode-se inferir que a diminuição de disponibilidade de dopamina decorrente do uso de RAs GLP-1 pode provavelmente implicar em indução de anedonia e, consequentemente, em aumento de ideação suicida.²⁵

Conclui-se que a maioria dos artigos que apontaram reação adversa decorrente do uso de RAs GLP-1, identificou não necessariamente uma correlação direta com o suicídio, mas sim com o aumento de sintomas depressivos, cabendo neste sentido destacar que um dos fatores que leva a ideação suicida é justamente a depressão e outros transtornos de humor depressivo associados, o que permite inferir que a indução de ideação suicida por RAs GLP-1 seria decorrente de um transtorno progressivo, cujas fases intermediárias seriam a depressão e a anedonia.²⁶

Dessa forma, é fundamental que a prescrição da semaglutida seja acompanhada de avaliação clínica cuidadosa e monitoramento contínuo da saúde mental do paciente. Também se

destaca a necessidade de mais estudos longitudinais e com amostras clínicas diversificadas, que possam aprofundar a compreensão dos efeitos centrais do GLP-1R e esclarecer o perfil de segurança do medicamento em diferentes contextos de saúde.

CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor GLP-1, como a semaglutida, são eficazes no controle glicêmico e na perda de peso, sendo uma opção terapêutica importante para obesidade e diabetes. Embora alguns estudos sugiram possíveis efeitos neuroprotetores, como aumento de BDNF e neuroplasticidade, há relatos preocupantes de sintomas depressivos e ideação suicida em uma minoria de pacientes, especialmente naqueles com histórico psiquiátrico. Diante disso, recomenda-se que o uso desses medicamentos deve ser individualizado, equilibrando benefícios e riscos para garantir a segurança dos pacientes. Bem como um monitoramento rigoroso durante o tratamento, principalmente em grupos de risco.

Referências

- 1 Marques DO, Quintilio MSV. Farmacologia da obesidade e riscos das drogas para emagrecer. RCC. 2021;5(9):38-49. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5093482>
- 2 Nilson, Eduardo Augusto Fernandes, et al. "Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018." Revista Panamericana de Salud Pública 44 (2020): e32. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.32>
- 3 Ferreira APT, Szwarcwald CL, Damacena GN, Júnior PRBS. Aumento nas prevalências de obesidade entre 2013 e 2019 e fatores associados no Brasil. Rev. Bras. Epidemiol. 2021;24:e210009, supl.2. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210009.supl.2>
- 4 Pinto LS, Polli GM, Basso BC, Rezende CFC, Silva GPN, Almeida LL, et al. Representações Sociais de Beleza e de Saúde entre Mulheres com Obesidade. Psicol. Argum. 2020;38(100):290-315. DOI: <https://doi.org/10.7213/psicolargum.38.100.AO05>
- 5 Espíndola BHSG, Bittencourt LC, Lindolfo ML, Coelho MDG, Ferreira G. Atitudes alimentares e insatisfação corporal em estudantes de nutrição de uma instituição particular de ensino superior, matriculados em diferentes períodos do curso. Res. Soc. Dev. 2021;10(14):e248101421686. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21686>
- 6 Santos RF, Deuner MC. Riscos associados ao uso indiscriminado de Semaglutida (Ozempic). Rev. JRG Estud. Acad. 2024;8(14):1-7. DOI: <https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.1185>
- 7 Cabrera LB, Silva LCP, Camargo SS, Eleuterio BMG. O uso da semaglutida no tratamento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2. REASE. 2023;9(10):, 25-38. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i10.11429>
- 8 Ruggiero R, Mascolo A, Spezzaferri A, Carpentieri C, Torella D, Sportiello L, et al. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Suicidal Ideation: Analysis of Real- Word Data Collected in the European Pharmacovigilance Database. Pharmaceuticals. 2024;17(2):,147. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17020147>

- 9 Guirgis, Amira, 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." *European Neuropsychopharmacology* 82 (2024): 82-. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.02.003>
- 10 Wang, William, et al. "Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort." *Nature medicine* 30.1 (2024): 168-176. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02672-2>
- 11 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. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.23385](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.23385)
- 12 Tobaiqy M, Elkout H. Psychiatric adverse events associated with semaglutide, liraglutide and tirzepatide: a pharmacovigilance analysis of individual case safety reports submitted to the EudraVigilance database. *Int J Clin Pharm*. 2024;46(2):488- 495. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01694-7>
- 13 Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: Patient Selection and Special Considerations. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:4449-4461. Published 2022 Dec 29. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S365416>
- 14 Kornelius E, Huang JY, Lo SC, Huang CN, Yang YS. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. *Sci Rep*. 2024;14(1):24433. Published 2024 Oct 18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75965-2>
- 15 Lu, Wenchao et al. "Neuropsychiatric adverse events associated with Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database." *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* vol. 68,1 e20. 4 Feb. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.1803>
- 16 Hurtado I, Robles C, Peiró S, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with suicidal ideation and self-injury in individuals with diabetes and obesity: a propensity-weighted, population-based cohort study. *Diabetologia*. 2024;67(11):2471-2480. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06243-z>
- 17 McIntyre RS, Mansur RB, Rosenblat JD, Kwan ATH. The association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and suicidality: reports to the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(1):47-55. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2295397>
- 18 Ghosh P, Fontanella RA, Scisciola L, et al. Targeting redox imbalance in neurodegeneration: characterizing the role of GLP-1 receptor agonists. *Theranostics*. 2023;13(14):4872-4884. Published 2023 Sep 4. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.86831>.
- 19 Barboza, I. G. Estudos da concentração plasmática de fatores neurotróficos (BDNF, NGF e GDNF) em pacientes com transtorno bipolar do humor. 2009. 89f. Diss. Dissertação (Mestrado em Neurociências). Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 20 Williams DL, Hyvarinen N, Lilly N, et al. Maintenance on a high-fat diet impairs the anorexic response to glucagon-like-peptide-1 receptor activation. *Physiol Behav*. 2011;103(5):557-564. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.005>

- 21 Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1164-1178. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- 22 Klausen MK, Thomsen M, Wortwein G, Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *Br J Pharmacol.* 2022;179(4):625-641. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15677>
- 23 Kutlu MD, Kose S, Akillioglu K. GLP-1 agonist Liraglutide prevents MK-801- induced schizophrenia-like behaviors and BDNF, CREB, p-CREB, TrkB expressions in the hippocampus and prefrontal cortex in Balb/c mice. *Behav Brain Res.* 2023;445:114386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114386>
- 24 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. Published 2025 Mar 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26062741>
- 25 Ducasse D, Loas G, Dassa D, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2018;35(5):382-392. doi:10.1002/da.22709. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22709>
- 26 Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:155. Published 2019 Apr 12. doi:10.3389/fendo.2019.00155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>