

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Luciana Maiumi Anzei

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE
GLP-1 NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

São Paulo

2023

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Luciana Maiumi Anzei

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela professora Doutora Danila Torres Leite, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Anzei, Luciana Maiumi

Potencial terapêutico de agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da doença de Alzheimer / Luciana Maiumi Anzei. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

38 p.

Orientação de Danila Torres Leite.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Doença de Alzheimer 2. Doenças neuroinflamatórias 3.
Peptídeo 1 semelhante ao glucagon 4. Preparações farmacêuticas
I. Leite, Danila Torres II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8983

Luciana Maiumi Anzei

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

São Paulo, 26 de outubro de 2023.

Professora Orientadora (Danila Torres Leite)

Professor Examinador (Heder Frank Gianotto Estrela)

Banca Externa (Aline Garnevi Fávero)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo privilégio da vida e pela oportunidade de estudar. Agradeço também aos meus pais, Suzety e Luciano, pelo apoio e suporte prestado durante todos os passos da minha vida; sem eles seria impossível chegar até aqui. Agradeço aos meus irmãos, Saiuri, Lucas, Pedro e Márcio, que sempre serviram de exemplo para mim e me ajudaram em todas as adversidades que enfrentei. E Lucas, meu noivo, que foi meu ombro amigo e acolhedor durante toda a graduação.

Por fim, agradeço aos professores do Centro Universitário São Camilo, que foram essenciais para a minha formação e, especialmente, a Professora Doutora Danila Leite Torres, que me orientou e acompanhou durante essa etapa final.

Sou grata por tudo que vivi até aqui; foram quatro anos de muito aprendizado, desafios e experiências que contribuíram para a minha formação acadêmica e pessoal.

RESUMO

A metodologia de pesquisa adotada no projeto foi a revisão bibliográfica narrativa, focada em artigos publicados em português e inglês entre 1996 e 2023 nos bancos de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, utilizando palavras-chave como GLP-1, doença de Alzheimer, semaglutida, liraglutida, glucagon-like peptide-1, liraglutide, semaglutide, Alzheimer's disease e Diabetes Mellitus. O desenvolvimento do estudo abordou a fisiopatologia da doença de Alzheimer em seus estágios iniciais, intermediários e avançados, destacando as hipóteses colinérgicas, glutamatérgicas e da cascata amilóide como contribuintes para a doença. Discutiu a neuroinflamação como um elemento importante na doença. No tratamento farmacológico, foram mencionadas abordagens para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, focando na gestão dos sintomas cognitivos e comportamentais. A parte principal do estudo explorou o uso de agonistas do receptor GLP-1 no tratamento da doença de Alzheimer. Foi explicado como o GLP-1 é um hormônio envolvido na regulação dos níveis de glicose no sangue e como a ativação de seus receptores por agonistas pode ter efeitos benéficos no tratamento desta doença. Estudos em animais foram mencionados, demonstrando que os agonistas do receptor GLP-1 podem reduzir danos às células nervosas e melhorar a capacidade de aprendizado e memória. Além disso, foram discutidos ensaios clínicos em andamento, como o Evoke e Evoke+, que avaliam os efeitos da semaglutida, um agonista do receptor GLP-1, em pacientes com doença de Alzheimer. Os resultados preliminares são promissores, sugerindo que esses medicamentos podem retardar a progressão da doença e melhorar os sintomas. Finalmente, o estudo abordou a segurança dos agonistas do receptor GLP-1, destacando que eles geralmente não causam hipoglicemia, mas podem estar associados a efeitos colaterais gastrointestinais e riscos renais em alguns casos. No entanto, as evidências atuais indicam que eles não têm efeitos negativos no risco cardiovascular. Em suma, o estudo sugere que os agonistas do receptor GLP-1 têm potencial terapêutico no tratamento da doença de Alzheimer com resultados promissores em estudos clínicos e efeitos neuroprotetores observados em estudos em animais. Eles podem oferecer uma abordagem inovadora para melhorar a qualidade de vida e retardar a progressão da doença.

Palavras-chave: GLP-1; Doença de Alzheimer; semaglutida.

ABSTRACT

The methodology of this project involved a narrative literature review of articles published in Portuguese and English between 2004 and 2023 in the databases Pubmed, Scielo, and Google Scholar, using keywords such as GLP-1, Alzheimer's disease, semaglutide, liraglutide, glucagon-like peptide-1, liraglutide, semaglutide, Alzheimer's disease, and Diabetes Mellitus. The study's development addressed the pathophysiology of Alzheimer's disease in its early, intermediate, and advanced stages, highlighting cholinergic, glutamatergic, and amyloid cascade hypotheses as contributors to the disease. Neuroinflammation was also discussed as an important element in the disease. In pharmacological treatment, approaches to improve the quality of life of patients were mentioned, focusing on managing cognitive and behavioral symptoms. The main part of the study explored the use of GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease treatment. It was explained how GLP-1 is a hormone involved in the regulation of blood glucose levels and how the activation of its receptors by agonists can have beneficial effects in the treatment of this disease. Animal studies were mentioned, demonstrating that GLP-1 receptor agonists can reduce damage to nerve cells and improve learning and memory capacity. In addition, ongoing clinical trials were discussed, such as Evoke and Evoke+, which assess the effects of semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, in Alzheimer's disease patients. Preliminary results are promising, suggesting that these medications may slow the progression of the disease and improve symptoms. Finally, the study addressed the safety of GLP-1 receptor agonists, highlighting that they generally do not cause hypoglycemia but may be associated with gastrointestinal side effects and renal risks in some cases. However, current evidence indicates that they do not have negative effects on cardiovascular risk. In summary, the study suggests that GLP-1 receptor agonists have therapeutic potential in the treatment of Alzheimer's disease with promising results in clinical studies and neuroprotective effects observed in animal studies. They may offer an innovative approach to improve the quality of life and slow the progression of the disease.

Keywords: GLP-1; Alzheimer's disease; semaglutide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação (3) entre um cérebro saudável (1) e um cérebro comprometido pela doença de Alzheimer (2).....	13
Figura 2 – Placa β -amiloide.....	16
Figura 3 – Emaranhados Neurofibrilares.....	16

LISTA DE SIGLAS

Ach	Acetilcolina
AchE	Acetilcolinesterase
AGE	Produto final da glicação avançada
AMPA	Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora de Amiloide
BHE	Barreira Hematoencefálica
DA	Doença de Alzheimer
DM2	Diabetes Mellitus 2
DPP-4	Dipeptidil Peptidase 4
GLP-1	Peptídeo semelhante a glucagon 1
GLUT	Proteína Transportadora de Glicose
IACHe	Inibidores da Acetilcolinesterase
IDE	Insulin-degrading enzyme
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NMDA	<i>N</i> -metil-d-Aspartato
PSEN1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
RM	Ressonância magnética
RO	Espécie reativa de Oxigênio
TC	Tomografia computadorizada
TSH	Hormônio tireoestimulante
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	11
3. METODOLOGIA.....	12
4. A DOENÇA DE ALZHEIMER	13
4.1 A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	13
4.2 FATORES DE RISCO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	17
4.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	18
4.3.1 Diagnóstico Clínico.....	18
4.3.2 Exames Laboratoriais	19
4.3.3 Neuroimagem estrutural.....	19
4.3.4 Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano	20
4.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	20
4.4.1 Inibidores da Acetilcolinesterase	21
4.4.2 Antagonistas não competitivos dos receptores NMDA	22
4.5 INSULINA E A RELAÇÃO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER.....	23
4.6 AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), conhecida por prejudicar a cognição, a habilidade motora e a memória de seus portadores, é uma doença neurodegenerativa e está associada ao Sistema Nervoso Central (Silva S. *et al.*, 2020).

Estudos sugerem que a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), doença que é caracterizada pela resistência periférica à insulina endógena associada a um defeito de secreção (Guyton, 2011), pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da DA. A insulina tem um efeito neuroprotetor e regula a plasticidade sináptica (Kshirsagar, 2021), sendo assim, desempenha um papel importante na regulação e manutenção da função cognitiva.

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) apresentam potencial terapêutico nos casos de DM2, uma vez que são capazes de controlar a glicemia, estimulando a ação insulínica e inibindo a secreção de glucagon, que tem efeito antagonista à insulina.

Recentemente, foi descoberta uma associação entre medicamentos desenvolvidos para DM2 e um potencial terapêutico eficiente contra o desenvolvimento da DA, pois notou-se que os receptores de GLP-1 estão distribuídos também em regiões envolvidas com a função cognitiva, atuando como hormônio neuroprotetor. Dessa forma, há indícios de que os agonistas do receptor do GLP-1 sejam fármacos com potencial para atuar na terapêutica da DA (Cunha *et al.*, 2020).

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo enunciar a fisiopatologia da doença de Alzheimer, apresentando suas características essenciais; levantar as principais contribuições teóricas sobre a doença; discutir sobre o tratamento farmacológico disponível atualmente e destacar o potencial terapêutico dos agonistas de receptor de GPL-1.

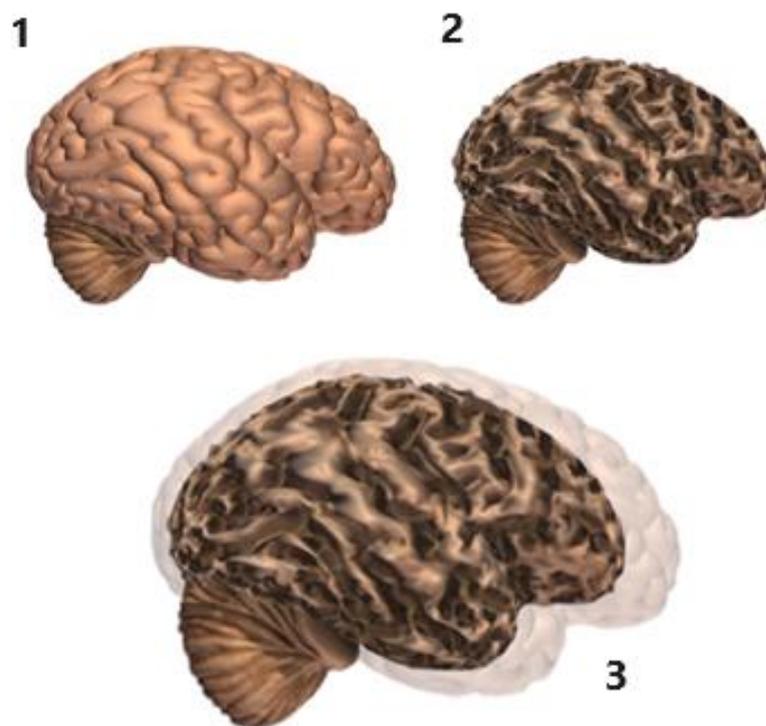
3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa a partir de artigos publicados em português e em inglês, entre 1996 e 2023 nos bancos de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, utilizando-se as seguintes palavras-chave: GLP-1, doença de Alzheimer, semaglutida, liraglutida, glucagon-like peptide-1, liraglutide, semaglutide, Alzheimer's disease, Diabetes Mellitus.

4. A DOENÇA DE ALZHEIMER

4.1 A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Figura 1 – Comparação (3) entre um cérebro saudável (1) e um cérebro comprometido pela doença de Alzheimer (2)



Fonte: Fredenburg, 2023.

A DA trata-se de uma enfermidade de progressão gradual e discreta, podendo estar latente no indivíduo durante os primeiros anos sem apresentar sintomas clínicos. De maneira geral, é possível segmentá-la em três estágios: inicial, intermediário e avançado. O começo é caracterizado por lapsos de memória, discretas perdas de memória e obstáculos no desempenho laboral. À medida que avança, há uma perda mais notável da memória, incapacidade de executar tarefas complexas e culmina em severas dificuldades funcionais (Kucmanski *et al.*, 2016).

Na década de 1970, descobertas científicas levaram à hipótese colinérgica relativa ao desenvolvimento da DA. Foi observado que há uma redução do neurotransmissor acetilcolina no cérebro de pacientes com DA. Foi estabelecida, então, uma conexão entre a diminuição funcional dos neurônios colinérgicos e o declínio cognitivo, bem como a perda de memória. Nessa hipótese, a DA é

ocasionada por uma insuficiência na produção de acetilcolina (ACh), que é o principal neurotransmissor responsável pelos processos motores, cognitivos e de memória.

Evidencia-se, também, uma redução nas atividades das enzimas colina acetiltransferase e acetilcolinesterase (AChE) nos tecidos nervosos de indivíduos com DA. Essas enzimas desempenham papéis cruciais na síntese e na quebra da ACh, respectivamente. A diminuição dessas enzimas sugere uma degradação seletiva dos neurônios colinérgicos (Petronilho; Pinto; Villara, 2011).

Meados depois, na década de 1980, surgiu a hipótese glutamatérgica de excitotoxicidade. O glutamato desempenha um papel crucial como o principal neurotransmissor excitatório no cérebro, especialmente em áreas relacionadas às funções cognitivas e à memória, como o córtex temporal e o hipocampo. Além de sua função como neurotransmissor, o glutamato tem a capacidade de agir como uma excitotoxina, levando à degeneração dos neurônios quando seus níveis elevados são liberados durante intervalos prolongados de tempo (Falco *et al.*, 2016).

A atividade do glutamato é mediada por receptores de 3 tipos: de *N*-metil-D-Aspartato (NMDA), do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e de cianato. A teoria glutamatérgica postula que, em circunstâncias particulares, como a modificação do metabolismo energético das células, ocorre uma hiperativação exagerada dos receptores de NMDA. Isso pode perturbar o equilíbrio do cálcio, resultando em um aumento das concentrações internas desse elemento dentro das células. Esse fenômeno tem a capacidade de desencadear o início do processo de apoptose (degeneração e morte) das células neuronais (Falco *et al.*, 2016).

Já na década de 1990, a hipótese da cascata amilóide surgiu com informações histopatológicas e genéticas, e postula que o acúmulo anormal do peptídeo β -amilóide no parênquima cerebral inicia uma sequência de eventos que conduz a degeneração neuronal e posterior demência. Este acúmulo resulta nos dois principais achados histológicos da DA, as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares (Loy *et al.*, 2014).

Além disso, o acúmulo de β -amilóide persistente leva a uma neuroinflamação crônica (McClean; Jalewa; Holscher, 2015). A neuroinflamação desempenha um papel

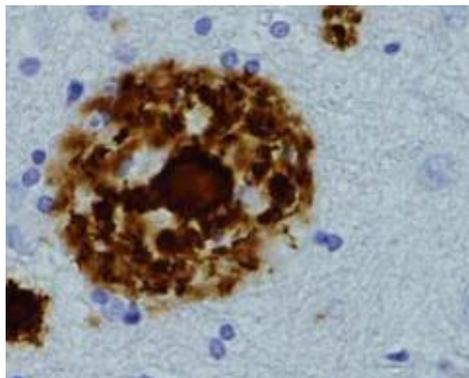
fundamental na patogênese da DA, com a ativação da microglia em resposta à acumulação de β -amiloide. Em condições normais, a microglia atua de forma benéfica, fagocitando o peptídeo β -amiloide durante a inflamação aguda e protegendo os neurônios da toxicidade (Hansen *et al.*, 2018).

Porém, com a recorrência, essa neuroinflamação torna-se crônica e é evidente em estágios iniciais da doença, estando associada a vários efeitos prejudiciais, como degradação proteica, disfunção mitocondrial, defeitos no transporte axonal e apoptose. Todos esses efeitos afetam negativamente a função neuronal e resultam em morte celular (Gasiorowski *et al.*, 2022).

Segundo o autor Fridman *et al.* (2004), atualmente a classificação da DA se desdobra em duas variantes distintas: o início precoce e o início tardio. O cenário inicial surge antes dos 60 anos e está associado a fatores genéticos, abrangendo cerca de 1 a 6% das ocorrências de DA. Nesse contexto, as mutações gênicas abrangem 40% das situações com início precoce, sendo os genes predominantes presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) e a proteína precursora de amiloide (APP). No entanto, inúmeros estudos apontam a importância de outros genes, corroborando com a hipótese de uma doença poligênica e multifatorial.

A proteína precursora de amiloide (APP) é processada após sua síntese, gerando uma subunidade chamada peptídeo β -amiloide, que possui a capacidade de se aglomerar na parte extracelular dos neurônios. Os genes PSEN1 e PSEN2 codificam as presenilinas, elementos essenciais do complexo γ -secretase que atua como uma subunidade catalítica. Este complexo é responsável pela clivagem da APP, resultando na formação do peptídeo β -amiloide. Portanto, modificações nos genes PSEN1 e PSEN2 podem aumentar a produção de β -amiloide. Esse aumento propicia a formação de placas amiloides que podem interromper a comunicação entre células, prejudicando as funções neurocognitivas.

Outro fator importante é o gene da apolipoproteína E humana (APOE). Essa lipoproteína auxilia no transporte de colesterol, desenvolvimento, plasticidade sináptica e regulação imunológica. Um de seus alelos, o épsilon 4, pode aumentar o risco de DA, pois compromete a depuração β -amiloide do cérebro, favorecendo a formação de placas amiloides.

Figura 2 - Placa β -amiloide

Fonte: LANE, C. A. *et al.*, 2017.

Os estudos de Falco *et al.* (2016) relatam que a patogênese do Alzheimer também incorpora outra proteína denominada tau que desempenha um papel na criação e estabilização dos microtúbulos. Quando ocorre uma hiperfosforilação dessa proteína, ou seja, uma modificação química em sua estrutura, resulta na desestabilização dos microtúbulos. Isso leva ao colapso do sistema responsável pelo transporte de nutrientes e informações entre os prolongamentos neurais e o corpo celular dos neurônios, em ambos os sentidos.

Conseqüentemente, ocorre a formação de emaranhados neurofibrilares, os quais podem preencher todo o citoplasma neuronal, culminando na degeneração dos neurônios. Evidências provenientes de modelos experimentais corroboram a nocividade do acúmulo desta proteína alterada para as células neurais.

Figura 3 – Emaranhados neurofibrilares

Fonte: LANE, C. A. *et al.*, 2017.

Também são identificados diversos outros indicadores bioquímicos, tais como estresse oxidativo generalizado no cérebro, ocorrência da neuroinflamação, desequilíbrio no metabolismo do cálcio, anomalias na quantidade e distribuição das

mitocôndrias, prejuízo na funcionalidade sináptica e desordens na regulação dos metais.

O Alzheimer de início tardio manifesta-se após os 60 anos e envolve diferentes elementos, contudo ambas as variantes são delineadas por características patológicas semelhantes: comprometimentos nas capacidades cognitivas, especialmente na memória recente, bem como na linguagem, discernimento e nas funções executivas.

4.2 FATORES DE RISCO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA não possui uma causa específica, mas seus principais contribuintes são a idade avançada, antecedentes familiares e fatores genéticos. É comprovado que uma parcela significativa dos portadores de genes associados ao Alzheimer não manifesta a doença. Vários pesquisadores sugerem que seja necessária uma interação entre fatores genéticos e ambientais, em que cada um desses elementos contribui para o desencadeamento da patologia com diferentes graus de severidade (Balthazar *et al.*, 2016).

No que diz respeito aos fatores variáveis, incluem-se idade, estilo de vida, ocupação e doenças adquiridas, como hipertensão arterial, obesidade, desnutrição, diabetes, depressão e deficiência de vitaminas. As variáveis sociais e ambientais também são consideradas por seu impacto significativo no funcionamento neuropsicológico, como tabagismo, isolamento social, baixa escolaridade e estresse (Silva J, 2018).

No Brasil, a faixa etária de 70 a 79 anos e de 80 anos ou mais representaram juntas 87,2% dos casos de DA no período entre 2013 e 2022. No período de 2013 a 2022, as mulheres representaram 65% dos casos de Alzheimer no Brasil. Esse dado reforça as conclusões das pesquisas mais recentes, que indicam que o risco estimado de desenvolver a doença ao longo da vida é aproximadamente de 1 em 5 para mulheres e 1 em 10 para homens (Garre-Olmo, 2018).

Um dos fatores de risco relevante associado a DA é o Diabetes Mellitus. A forma mais comum é o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), cuja base fisiopatológica tem relação com a resistência periférica à insulina endógena. Quando ocorre essa resistência, há uma redução da capacidade da insulina em facilitar a entrada de

glicose nas células-alvo, devido à diminuição da atividade dos receptores de insulina. Isso resulta na ineficácia da proteína transportadora de glicose específica (GLUT) (Brunton, 2019).

Essa condição leva a uma resposta reduzida dos tecidos periféricos à insulina, levando a um aumento compensatório na produção de glicose (gliconeogênese) e corpos cetônicos, além do surgimento de problemas metabólicos e cardiovasculares (Brunton, 2019).

Também é identificada uma deficiência na secreção de insulina devido ao esgotamento das células beta. As complicações do Diabetes Mellitus envolvem a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), liberação de citocinas e fatores de crescimento pró-inflamatórios, surgimento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e coagulação nas células endoteliais e a produção excessiva de matriz extracelular (Brunton, 2019).

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina, que são conhecidas como características fisiopatológicas do DM2, foram observadas como fatores de impacto significativo no comprometimento cognitivo. Quando a sinalização da insulina é ativada, o cérebro é estimulado a absorver glicose e, ao mesmo tempo, promove a produção da enzima que degrada a insulina (IDE) (Simsir; Soyaltin; Cetinkalp, 2018).

A IDE desempenha um papel na degradação tanto da insulina quanto do peptídeo β -amilóide. No entanto, a hiperinsulinemia pode resultar no acúmulo de beta amiloide devido à competição entre este peptídeo e a insulina pela IDE. O peptídeo β -amilóide, quando em quantidades anormais, induz a hiperfosforilação da proteína tau, que é o componente principal dos emaranhados neurofibrilares intracelulares.

4.3 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

4.3.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico de demência da DA é baseado na avaliação minuciosa, especialmente dos domínios cognitivos afetados e do comprometimento funcional do paciente. Uma anamnese detalhada focada nas alterações cognitivas e neuropsiquiátricas mais comuns da DA permite diagnosticá-la de forma mais segura, estabelecer seu subtipo de apresentação inicial e estágio evolutivo, e diferenciá-la de outras doenças neurodegenerativas (Jak *et al.*, 2009).

As perguntas realizadas ao paciente e a seu familiar/informante na anamnese devem abranger alterações neuropsiquiátricas como depressão, ansiedade, apatia, ideias delirantes, alucinações, comportamento motor aberrante ou desinibido, socialmente inapropriado; e dificuldades cognitivas nos seguintes domínios mais afetados pela doença: memória episódica, funções executivas, habilidades visuais-espaciais e linguagem.

Por fim, é importante adicionar um teste de escore cognitivo global (MEEM, Mini-Exame do Estado Mental; ou MoCA, Montreal Cognitive Assessment) (Bondi *et al.*, 2014).

4.3.2 Exames Laboratoriais

Diversas situações clínicas podem causar alterações cognitivas, como por exemplo hipotireoidismo, hipovitaminoses e neurosífilis; e em uma avaliação médica inicial é recomendada realizar uma avaliação laboratorial básica para afastar as principais causas secundárias de declínio cognitivo. Na avaliação inicial, procura-se identificar também doenças sistêmicas e comorbidades que possam contribuir para o agravamento do quadro neurológico (Knopman *et al.*, 2001).

A lista de exames laboratoriais recomendados deve incluir avaliação hematológica, renal, hepática, perfil lipídico e metabólico (sódio, potássio, cálcio séricos), glicemia de jejum, vitamina B12, TSH, T4 livre, VDRL e, especialmente casos atípicos ou em situações de suspeita clínica, sorologia anti-HIV (Caramelli *et al.*, 2011).

4.3.3 Neuroimagem estrutural

A avaliação cerebral por exames de neuroimagem estrutural como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio é um passo fundamental para o diagnóstico adequado da DA, tanto para descartar lesões secundárias, como para identificar padrões que sejam próprios da doença (Sintini *et al.*, 2020).

A RM é o método de escolha por fornecer melhor resolução anatômica e diferentes técnicas de aquisição que são mais úteis que a TC para diagnósticos diferenciais. A DA, por ser neurodegenerativa, possui um padrão de alteração volumétrica, e de atrofia do hipocampo e córtex entorrinal (Sintini *et al.*, 2020).

4.3.4 Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano

Os biomarcadores utilizados para fins de diagnóstico de DA são o peptídeo β -amiloide de 42 aminoácidos e a proteína tau em sua composição total (T-tau) e porção fosforilada (P-tau). A assinatura patológica da DA no líquido cefalorraquidiano (LCR) consiste em um padrão determinado pela redução da concentração de β -amiloide-42 e aumento das concentrações de T-tau e P-tau (Hansson *et al.*, 2006).

A redução do peptídeo β -amiloide-42 e o aumento de P-tau no LCR são indicativos da amiloidose cerebral e da tauopatia, mecanismos que conduzem, respectivamente, à formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares. Já o aumento de T-tau sinaliza o processo neurodegenerativo em curso, usualmente representado por alterações estruturais (atrofia) e comprometimento metabólico regional (Jack *et al.*, 2018).

4.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Segundo estudos de FORLENZA (2005), a abordagem farmacológica tem como objetivo primordial a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DA. Isso é alcançado ao retardar a deterioração das células cerebrais e ao gerenciar os sintomas cognitivos e comportamentais associados à doença.

Para esse propósito, dois alvos biológicos têm sido alvo de investigação no tratamento da DA: a enzima acetilcolinesterase (AChE) e os receptores de N-Metil-D-aspartato (NMDA) sensíveis ao neurotransmissor glutamato. Embora esses tratamentos não possam reverter completamente o curso da doença, eles desempenham um papel crucial na gestão e no suporte àqueles que sofrem com a DA.

O tratamento da DA abrange abordagens farmacológicas e intervenções psicossociais direcionadas tanto ao paciente quanto aos seus familiares, e pode ser classificado em quatro categorias: (1) terapia específica, que busca reverter os processos fisiopatológicos que levam à degeneração neuronal e demência; (2) estratégia preventiva, que tem como objetivo atrasar o início da demência ou evitar um declínio cognitivo maior após o início do processo; (3) tratamento sintomático, que visa a restaurar, ainda que temporariamente ou parcialmente, as capacidades

cognitivas, habilidades funcionais e comportamento de pacientes com demência; e (4) terapia complementar, que se concentra em tratar os aspectos não cognitivos da demência, como depressão, psicose, agitação, agressividade e distúrbios do sono.

Várias substâncias psicoativas foram sugeridas para preservar ou recuperar a cognição, comportamento e habilidades funcionais de pacientes com demência. No entanto, os efeitos das drogas atualmente aprovadas para o tratamento da DA estão limitados a retardar a progressão natural da doença, resultando apenas em melhorias temporárias no estado funcional do paciente.

Para monitorizar a ação e eficácia do tratamento, a avaliação do estado mental do paciente como o Miniexame do Estado Mental ou baterias neuropsicológicas devem ser realizadas constantemente.

4.4.1 Inibidores da Acetilcolinesterase

Ainda segundo o autor Forlenza (2005), a enzima acetilcolinesterase (AChE) desempenha o papel de quebrar a acetilcolina (ACh), um neurotransmissor, nas sinapses colinérgicas. Nessas sinapses, a acetilcolina atua como o mensageiro na transmissão de informações entre neurônios.

Os medicamentos que inibem a enzima acetilcolinesterase são conhecidos como agentes anticolinesterásicos e são utilizados terapêuticamente em várias situações, incluindo o alívio dos sintomas da DA. Esses fármacos atuam retardando a degradação da acetilcolina (ACh), permitindo que esse neurotransmissor permaneça por mais tempo na fenda sináptica.

Essa classe farmacêutica representa as principais substâncias farmacêuticas atualmente aprovadas para um tratamento direcionado à DA. Esses medicamentos são selecionados com base na premissa do déficit colinérgico que ocorre na doença e têm como objetivo aumentar a disponibilidade de acetilcolina nas sinapses.

Os inibidores da acetilcolinesterase (IChE) produzem efeitos discretos nos sintomas cognitivos, e podem ser categorizados com base na reversibilidade e na duração da inibição das colinesterases. Entre eles, a tacrina, a galantamina e a donepezil são considerados inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, com diferentes durações de efeito, ou seja, curta, intermediária e longa, respectivamente, e são utilizados no tratamento da DA.

Os primeiros estudos realizados com a tacrina, que estabeleceram as bases para a terapia de reposição colinérgica, demonstraram eficácia em pacientes portadores de DA. No entanto, o uso desse fármaco está associado a um alto risco de danos ao fígado – a hepatotoxicidade –, que ocorrem em 30% a 50% dos casos. A necessidade de monitorar a função hepática regularmente, juntamente com a complexidade de uma dosagem mais frequente (quatro vezes ao dia), levaram ao abandono do uso da tacrina.

Já a galantamina e o donepezil causam efeitos que são principalmente gastrointestinais e relacionados à dose administrada, sendo a náusea o mais comum deles. A hidratação pode contribuir para aliviar esse efeito indesejado e, se necessário, pode ser considerado o uso de um antiemético (Silva P, 2010).

Ambos são metabolizados no fígado e utilizam o sistema enzimático citocromo P450, o que requer precauções em relação a possíveis interações com outros medicamentos (Engelhardt, 2005). Entretanto, um ponto positivo é que o donepezil não apresenta hepatotoxicidade.

4.4.2 Antagonistas não competitivos dos receptores NMDA

Seguindo a hipótese glutamatérgica de excitotoxicidade, foram utilizados fármacos antagonistas dos receptores NMDA para o tratamento da DA. Os receptores NMDA são estimulados pelo glutamato e pela glicina, desencadeando circuitos neurológicos no cérebro que desempenham papéis na percepção da dor, estado de alerta, memória, aprendizado e diversas outras funções. Geralmente, íons de magnésio (Mg^{2+}) atuam como bloqueadores nos canais iônicos dos receptores NMDA, impedindo a passagem de íons de cálcio (Ca^{2+}) e sódio (Na^{+}) que seriam responsáveis pela ativação do neurônio (Banks; Franks; Dickinson, 2010).

A memantina, medicação aprovada para o tratamento da DA, atua como antagonista não competitivo dos receptores NMDA. Em cenários fisiológicos, a memantina exibe uma função similar à dos íons magnésio. Ao atuar como bloqueador, a memantina impede a atividade dos receptores NMDA quando estão em repouso.

Assim como o íon magnésio, a memantina é liberada do seu local de ligação quando os receptores NMDA são ativados em situações normais. No entanto, ao

contrário do magnésio, a memantina permanece ligada ao receptor mesmo quando há ativação patológica. Essas características conferem à memantina propriedades neuroprotetoras contra a superexcitação dos receptores de glutamato, que é associada a danos neuronais (Misztal., 1996).

A eliminação da memantina ocorre principalmente pelos rins e não interfere com as enzimas do citocromo P450, o que significa que há pouca probabilidade de interações farmacocinéticas, apresentando um risco muito baixo de interações medicamentosas (Jarvis; Figgitt, 2003). Entretanto, apresenta efeitos colaterais como como confusão e agitação, que não se distinguem dos sintomas da DA.

4.5 INSULINA E A RELAÇÃO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

A insulina é um hormônio produzido e liberado pelas células beta pancreáticas e que age tanto no cérebro quanto nos tecidos periféricos do nosso organismo, e tem como principal função regular os níveis de glicose no corpo. Seu transporte para o cérebro é feito por um processo mediado por receptores através da barreira hematoencefálica (BHE).

As células endimárias e do endotélio cerebral possuem sítios que se ligam à insulina, permitindo, assim, o seu transporte (Tyagi *et al.*, 2021). O receptor de insulina é expresso principalmente pela quantidade de terminais sinápticos de neurônios no hipocampo, amígdala, hipotálamo, córtex, córtex entorrinal e bulbo olfatório (Rowles *et al.*, 2020).

A insulina tem um efeito neuroprotetor inibindo a apoptose, atenuando os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo e da isquemia e reduzindo a toxicidade associada à acumulação do peptídeo β -amilóide. Atua, também, na regulação das transmissões glutaminérgicas, GABAérgicas, noradrenérgicas e colinérgicas, influenciando assim processos cognitivos e de memória. É possível que disfunções no sistema central de insulina estejam relacionadas ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas como a DA (Braz, 2005).

Dado que o cérebro é um órgão que requer muita glicose para produzir energia e que a resistência à insulina interfere nesse processo, a DM2 emerge como um dos fatores primordiais subjacentes a diversas manifestações de quadros demenciais (Berlanga-Acosta *et al.*, 2020).

As proteínas transportadoras de glicose (GLUTs) são proteínas que desempenham um papel fundamental na transferência de glicose da corrente sanguínea para as células do tecido cerebral, onde ela é metabolizada. Evidências apontam que tanto os GLUTs encontradas nos vasos sanguíneos quanto aqueles presentes nas células não vasculares podem estar alterados em cérebros afetados pela DA. Esse processo pode resultar na redução do suprimento de glicose para o cérebro e contribuir para o agravamento do declínio cognitivo (Silva C, 2005).

Os transportadores GLUT1 e GLUT3 desempenham um papel crucial no transporte de glicose para o cérebro. Devido à necessidade de manter um suprimento mínimo de glicose para esse órgão, esses transportadores são independentes da insulina. O GLUT1 é encontrado nas células endoteliais e é responsável por transportar glicose através da barreira hematoencefálica. Por outro lado, o transportador GLUT3 facilita o transporte de glicose dos astrócitos para os neurônios. A expressão do GLUT1 está relacionada ao crescimento do cérebro, sendo mais abundante na infância e nas fases de desenvolvimento (Silva C, 2005).

Em contraste, o GLUT3 está associado à maturação funcional, com uma maior expressão à medida que o cérebro amadurece e se desenvolve. Em situações de hipoglicemia frequente, há um aumento na expressão do GLUT1 para garantir uma captação adequada de glicose. Além disso, a hipoxia ou isquemia, que leva à morte celular e à diminuição do GLUT3, resulta em um aumento na expressão do GLUT1 nas áreas próximas à região afetada (Silva C, 2005).

Em pacientes com DA, observa-se uma redução nos níveis de GLUT1 e GLUT3 nas regiões hipocampal e cortical. Essa diminuição pode ser atribuída à presença elevada de β -amiloide nessas áreas. Notavelmente, as reduções nos níveis de GLUT parecem ocorrer antes do início dos sintomas clínicos da doença. Além disso, verifica-se um aumento nos níveis de GLUT2 e GLUT12, sugerindo um possível papel compensatório dessas proteínas. Dessa forma, uma abordagem promissora na pesquisa da DA envolve a utilização de medicamentos antidiabéticos para modular o transporte de glicose no cérebro (Silva C, 2005).

Conforme mencionado no capítulo “4.1 FATORES DE RISCO”, a insulina e o peptídeo β -amiloide competem pela ligação à enzima degradação de insulina (IDE), sendo que a insulina tem uma afinidade maior. Portanto, em situações de

hiperinsulinemia, a insulina se une à IDE, resultando no acúmulo de β -amiloides e favorecendo a formação de placas amiloides (Simsir *et al.*, 2018).

Segundo Kshirsagar *et al.* (2021), percebe-se que a prevalência de demência é duas vezes maior em pessoas com DM2. O processo metabólico da diabetes exerce influência nos principais domínios da memória, altera a morfologia do cérebro e distorce a comunicação sináptica, que está intimamente relacionada à progressão patológica da DA. A resistência à insulina, hiperglicemia e hiperinsulinemia são as principais características em ambas as doenças, que contribuem para a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a falha bioenergética.

Por fim, inúmeras moléculas participam nas vias de sinalização da insulina, e possíveis irregularidades nessas vias podem resultar em sinalização deficiente de insulina, contribuindo, portanto, para os sintomas da DA.

4.6 AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

No século XX, La Barre e colaboradores introduziram o conceito do "efeito incretina" para descrever a observação de fatores hormonais liberados pelo intestino que pareciam ser responsáveis por regular os níveis de glicose no sangue após as refeições (Rehfeld, 2018).

Nos anos 80 foi descoberto o hormônio GLP-1, que é uma incretina que se origina da transcrição do gene pró-glucagon. Sua principal fonte de liberação ocorre nas células L enteroendócrinas do intestino delgado, em resposta à ingestão de alimentos, mas também pode ser produzido por neurônios no Sistema Nervoso Central (Simsir *et al.*, 2018). A ação incretina do GLP-1 é caracterizada por estimular a secreção de insulina pelo pâncreas e promover o crescimento e a diferenciação das células β nas ilhotas pancreáticas, processos que dependem dos níveis de glicose (Athauda; Foltynie, 2018). Após sua liberação, o GLP-1 é rapidamente degradado, encerrando, assim, sua atividade fisiológica. Sua degradação ocorre pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) após 1 a 2 minutos, sendo assim um hormônio com uma meia-vida curta (Hui *et al.*, 2002).

O hormônio GLP-1 exerce sua ação ao ligar-se ao seu receptor, que pertence à família de receptores acoplados à proteína G. Um agonista é uma substância que

tem a capacidade de se unir a um receptor celular e desencadear uma resposta biológica específica na célula, tipicamente semelhante àquela induzida por uma substância natural do corpo, conhecida como substância fisiológica. Portanto, os agonistas do receptor de GLP-1 desempenham um papel semelhante ao do hormônio hipoglicemiante GLP-1. Os receptores de GLP-1 podem ser localizados no dendrito e no corpo celular do hipocampo, assim como nos neurônios piramidais do neocórtex (Simsir *et al.*, 2018).

Em estudos recentes com animais, o hormônio GLP-1 mostrou ter um impacto na DA. Em experimentos realizados em camundongos, a administração intraventricular desse hormônio demonstrou reduzir os danos às células nervosas causados por estímulos neurotóxicos, enquanto a ativação do receptor GLP-1 melhorou a capacidade de aprendizado e memória (Hansen *et al.*, 2015).

Além disso, os estudos indicaram que, em um modelo de DA, o tratamento com o análogo de GLP-1 interrompeu o progresso do declínio na função de memória, além de aprimorar a capacidade de memória e aprendizado, aumentar a quantidade de neurônios CA1 no hipocampo, reduzir os níveis de β -amiloide e prevenir a formação de emaranhados de tau (Hansen *et al.*, 2015).

O estudo conduzido por Hansen *et al.* em 2015 utilizou um modelo de camundongo conhecido como SAMP8, que exibe características de senescência acelerada e uma forma de demência semelhante à DA. Esse modelo apresenta déficits de memória e neuropatologia relacionados à idade no hipocampo, mesmo na ausência de uma carga significativa de placas amiloides, o que o torna um modelo representativo de estágios iniciais da DA (Morley *et al.*, 2012). Portanto, o modelo de camundongo SAMP8 ofereceu a oportunidade de avaliar os possíveis efeitos pró-cognitivos de medicamentos na DA antes que ocorra uma toxicidade irreversível associada às placas em estágios avançados da doença.

O agonista de receptor GLP-1 utilizado foi a liraglutida, e foi realizada uma análise dos possíveis efeitos do tratamento deste fármaco sobre o número total de neurônios piramidais CA1 no hipocampo. Os camundongos incluídos no estudo eram machos e foram alojados em gaiolas equipadas. Todos receberam um número de identidade único (marca auricular) e foram randomizados em grupos experimentais individuais (n = 10-11 por grupo) de acordo com o peso corporal, já que os agonistas

do receptor GLP-1, incluindo a liraglutida, mostram propriedades de redução de peso com alimentos transitórios.

Os camundongos foram submetidos a injeções subcutâneas uma vez ao dia, de manhã, entre 7h e 9h. As doses de liraglutida utilizadas neste estudo estão dentro da faixa de doses que se mostraram eficazes em outros modelos de doenças neurodegenerativas em roedores (Xiong *et al.*, 2013).

A partir destes resultados, acredita-se que a estimulação do receptor GLP-1 aumente a sobrevivência dos neurônios, possivelmente diminuindo o processamento de APP e, conseqüentemente, diminuindo também a síntese do peptídeo β -amilóide. Uma possibilidade é que a liraglutida possa ter afetado os mecanismos relacionados à patologia do β -amilóide em estágios iniciais da doença, embora isso precise ser investigado em estudos futuros (Hansen *et al.*, 2015).

Agonistas do receptor GLP-1 demonstraram ser eficazes na proteção das sinapses e na promoção da sinaptogênese, desempenhando um papel crucial na DA. Outras pesquisas revelaram que os níveis de proteínas sinápticas diminuem anos antes dos sintomas clínicos em pacientes com DA, e isso está inversamente correlacionado com a função cognitiva, ao passo que os marcadores tradicionais como β -amilóide e a proteína tau não demonstraram essa correlação (Goetzl *et al.*, 2016).

Em outro estudo de McClean *et al.* (2015), foi constatado que os níveis de APP foram efetivamente reduzidos no cérebro, o que sugere uma provável diminuição na síntese de amiloide. A resposta inflamatória no cérebro também foi significativamente reduzida. Foi concluído, também, que os agonistas de receptor de GLP-1 previnem a perda de proteínas sinápticas, como a sinaptofisina e a proteína de densidade pós-sináptica em modelos de camundongos injetados com peptídeos β -amiloides.

Além disso, a ativação do receptor de GLP-1 protegeu o citoesqueleto dendrítico, preservou o número de espinhas dendríticas e reverteu a degeneração sináptica em modelos animais com DA (Cai *et al.*, 2021). Esses efeitos sinaptoprotetores e sinaptogênicos do receptor de GLP-1 desempenham um papel fundamental na proteção das sinapses e na promoção da saúde neuronal na DA.

Então, iniciaram-se estudos clínicos com a suposição de que o uso agonistas

de receptores de GLP-1 poderiam impedir o acúmulo do peptídeo β -amiloide e também poderia aumentar ou evitar a diminuição do metabolismo da glicose na DA. A indústria farmacêutica europeia responsável pelo desenvolvimento desses medicamentos, a Novo Nordisk, está financiando estudos clínicos para investigar se a molécula se as moléculas semaglutida e liraglutida, que são agonistas do receptor de GLP-1, tem ação neuroprotetora.

Os ensaios clínicos denominados Evoke e Evoke+ são estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que estão sendo conduzidos em 38 países. Cada um desses ensaios busca recrutar um total de 1.840 participantes que testaram positivo para acúmulo de β -amiloide e têm idades compreendidas entre 55 e 85 anos. Esses participantes apresentam comprometimento cognitivo leve devido à DA. Os participantes estão sendo alocados aleatoriamente (na proporção de 1:1) para receberem semaglutida oral, na dose de 14 mg uma vez ao dia (com aumento gradual das doses de 3 mg e 7 mg ao longo de 8 semanas), ou um placebo, durante um período de 156 semanas (Atri *et al.*, 2022).

A principal diferença entre os dois ensaios está relacionada à inclusão de mais de 20% dos participantes com comorbidades significativas relacionadas a pequenos vasos no ensaio Evoke+. O desfecho primário que será avaliado em ambos os ensaios é a mudança na pontuação CDR (Clinical Dementia Rating scale – avaliação clínica da demência) – a soma dos pontos desde o início do estudo até a semana 104. Além disso, os desfechos secundários confirmatórios incluem a variação na pontuação do Estudo Cooperativo da DA, atividades de vida diária e o tempo decorrido até a progressão para demência entre os participantes (Atri *et al.*, 2022).

Os resultados exploratórios abordarão os efeitos potenciais na neurodegeneração e neuroinflamação, com a avaliação das alterações nos biomarcadores no plasma e no líquido cefalorraquidiano. Após a semana 104, os participantes continuarão recebendo o tratamento original ao qual foram randomizados, mantendo o caráter duplo-cego e controlado por placebo, durante uma fase de extensão de 52 semanas, seguida por um acompanhamento de 5 semanas (Atri *et al.*, 2022).

Isso permitirá a avaliação dos efeitos de longo prazo da semaglutida. Os resultados estão previstos para o ano de 2025, mas há grandes expectativas de que

os agonistas de receptores de GLP-1 tenham potencial terapêutico para o tratamento farmacológico de DA (Atri *et al.*, 2022).

Uma vantagem dos agonistas do receptor GLP-1 é que não costumam provocar hipoglicemia em pacientes com DM2. Por outro lado, há relatos de casos associando o uso desses medicamentos, principalmente exenatida, à ocorrência de lesão renal aguda, especialmente devido a distúrbios hemodinâmicos desencadeados por náuseas, vômitos e diarreia. Os sintomas mais comuns relacionados ao uso de agonistas dos receptores de GLP-1 são sintomas gastrointestinais, predominantemente náuseas (Filippatos *et al.*, 2014).

Outros efeitos adversos comuns incluem reações no local da injeção, dores de cabeça e infecções nasofaríngeas, mas, em geral, esses efeitos não levam à interrupção do tratamento. As evidências atuais sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 não apresentam impactos negativos no risco cardiovascular. Portanto, esses agonistas parecem ter um perfil de segurança geralmente favorável (Filippatos *et al.*, 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do estudo abordou a fisiopatologia da doença de Alzheimer, enfatizando a neuroinflamação como um elemento importante na doença. Da perspectiva farmacológica, este estudo indicou abordagens para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, focando na gestão dos sintomas cognitivos e comportamentais.

A parte central do estudo explorou o uso de agonistas do receptor GLP-1 no tratamento da DA e o papel do hormônio GLP-1 na regulação dos níveis de glicose no sangue, destacando que sua ativação por agonistas pode ter efeitos benéficos na o tratamento desta doença.

Foram apresentados ensaios clínicos em andamento, como o Evoke e Evoke+, sendo os resultados preliminares considerados promissores, sugerindo que esses medicamentos podem retardar a progressão da doença e melhorar os sintomas.

Os resultados preliminares demonstram que os fármacos agonistas de receptores de GLP-1 têm potencial terapêutico para o tratamento da DA, pois atuam nos mecanismos da doença de forma a retardar a progressão e melhorar os

sintomas.

Ao final, foi abordada a segurança dos agonistas do receptor GLP-1, destacando que eles geralmente não causam hipoglicemia, mas podem estar associados a efeitos colaterais gastrointestinais e riscos renais em alguns casos, mas há evidências de que eles não têm efeitos negativos no risco cardiovascular.

É esperado que, em um futuro próximo, pacientes portadores da DA possam utilizar os agonistas de receptor de GLP-1 como tratamento farmacológico, com o intuito de não apenas melhorar a qualidade de vida, mas também retardar e controlar o avanço dos sintomas.

REFERÊNCIAS

Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR. 6023 - elaboração**. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR. 6027 - referências**. Rio de Janeiro: ABNT, 2012.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR. 6028 - resumo - apresentação**. Rio de Janeiro: ABNT, 2003.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR. 10520 - citações em documentos**. Rio de Janeiro: ABNT, 2023.

Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR. 14724 - apresentação de trabalho acadêmico** Rio de Janeiro: ABNT, 2014.

ATHAUDA, Dilan; FOLTYNIE, Thomas. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 21, ed. 5, p. 802-818, 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644616300010?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mai. 2023.

ATRI, Alireza; FELDMAN, Howard H.; HANSEN, Charlotte Thim; HONORE, Julie Broe; JOHANNSEN, Peter; KNOP, Filip Krag; POULSEN, Pernille; RAKET, Lars Lau; SANO, Mary; SOININEN, Hilka; CUMMINGS, Jeffrey. Evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating the neuroprotective effects of semaglutide in early Alzheimer's disease. **Alzheimer's Association**, [s. l.], v. 18, ed. 10, 2022. DOI <https://doi.org/10.1002/alz.062415>. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.062415>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BALTHAZAR, Marcio L F; PEREIRA, Fabrício R S; LOPES, Tátilla M; SILVA, Elvis L da; COAN, Ana Carolina; CAMPOS, Brunno M; DUNCAN, Niall W; STELLA, Florindo; NORTHOFF, Georg; DAMASCENO, Benito P; CENDES, Fernando. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. **Human Brain Mapp**, [s. l.], v. 35, ed. 4, 2014. DOI [10.1002/hbm.22248](https://doi.org/10.1002/hbm.22248). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418130/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

BANKS, Paul; FRANKS, Nicholas P; DICKINSON, Robert. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. **Anesthesiology**, [s. l.], v. 112, ed. 3, p. 614-622, 2010. DOI [10.1097/ALN.0b013e3181cea398](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181cea398). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20124979/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

BERLANGA-ACOSTA, Jorge; GUILLÉN-NIETO, Gerardo; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, Nadia; BRINGAS-VEGA, Maria Luisa; GARCÍA-DEL-BARCO-HERRERA, Diana; BERLANGA-SAEZ, Jorge O; GARCÍA-OJALVO, Ariana; VALDÉS-SOSA, Mitchell Joseph; VALDÉS-SOSA, Pedro A. Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: A Review. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, 2020. DOI 10.3389/fendo.2020.560375. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33224105/>. Acesso em: 13 mai. 2023.

BONDI, Mark W; EDMONDS, Emily C; JAK, Amy J; CLARK, Lindsay R; DELANOWOOD, Lisa; MCDONALD, Carrie R; NATION, Daniel A; LIBON, David J; AU, Rhoda; GALASKO, Douglas; SALMON, David P. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. **J. Alzheimers Dis.**, [s. l.], v. 42, p. 275–289, 2014. DOI 10.3233/JAD-140276. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844687/>. Acesso em: 19 ago. 2023.

BRAZ, Nicole Isabel. A insulina e o cérebro: da função à disfunção. In: BRAZ, Nicole Isabel. **A insulina e o cérebro: da função à disfunção**. Orientador: Maria Leonor Viegas Gomes. 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/30635>. Acesso em: 10 set. 2023.

BRUNTON, Laurence L. (Org.). As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

CAI, Ting-ting; LI, Hui-qin; JIANG, Lan-lan; WANG, Hui-ying; LUO, Meng-hui; SU, Xiao-fei. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 52-Week Clinical Study. **Biomed Research International**, [s. l.], 2021. DOI 10.1155/2021/3361309. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8464416/>. Acesso em: 23 set. 2023.

CARAMELLI, Paulo; TEIXEIRA, Antonio Lúcio; BUCHPIGUEL, Carlos Alberto; LEE, Hae Won; LIVRAMENTO, José Antônio; RENATO ANGHINAH, Liana Lisboa Fernandez. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. **Dement Neuropsychol**, [s. l.], v. 5, ed. 3, p. 167-177, 2011. DOI <https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05030004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/LvxBY9NN3wxxmjQPGZ5T6Gm/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 6 ago. 2023.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO. **Manual de normalização de trabalhos acadêmicos**. 6ª. Ed. São Paulo: União Camiliana, 2022, 131p.

ENGELHARDT, Elias; BRUCKI, Sonia M.T.; CAVALCANTI, José Luiz S.; FORLENZA, Orestes V.; LAKS, Jerson; VALE, Francisco A.C. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuropsiquiatr** 2, [s. l.], v. 63, ed. 4, p. 1104-1112, 2005. DOI <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600035>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/66X8crq7NjQNj6CrkxfsCtN/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 set. 2023.

FALCO, Anna de; CUKIERMAN, Daphne Schneider; HAUSER-DAVIS, Rachel A.; REY, Nicolás A. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, [s. l.], 2015. DOI <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 maio 2023.

FILIPPATOS, Theodosios D; PANAGIOTOPOULOU, Thalia V; ELISAF, Moses S. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. **The Review of Diabetic Studies**, [s. l.], v. 11, ed. 3, p. 202–230, 2014. DOI 10.1900/RDS.2014.11.202. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397288/>. Acesso em: 30 set. 2023.

FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Psiquiatria Clínica**, [s. l.], v. 32, ed. 3, p. 137-148, 2015. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/RtsYhwfHPBmSvpXgJHzdVWs/?lang=pt#>. Acesso em: 20 ago. 2023.

FREDENBURG, Rebekah. **Alzheimer's Association**. [S. l.], 2023. Disponível em: https://www.alz.org/brain_portuguese/credits.asp. Acesso em: 16 set. 2023.

FRIDMAN, Cintia; GREGÓRIO, Sheila P.; NETO, Emmanuel Dias; OJOPI, Élide P. Benquique. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista Psiquiatria Clínica**, Brasil, v. 31, ed. 1, p. 19-25, 2004. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000100004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/rPRVRPvHV6d7gJ3z4SNP7YL/?lang=pt>. Acesso em: 16 jul. 2023.

GARRE-OLMO, J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. **Revista de Neurologia**, [s. l.], v. 12, ed. 2, 2018. DOI 10.33588/rn.6611.2017519. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29790571/>. Acesso em: 13 ago. 2023.

GAŚSIOROWSKI, Kazimierz; BROKOS, Jadwiga Barbara; SOCHOCKA, Marta; OCHNIK, Michał; CHOJDAK-ŁUKASIEWICZ, Justyna; ZAJĄCZKOWSKA, Katarzyna; FUŁEK, Michał; LESZEK, Jerzy. Current and Near-Future Treatment of Alzheimer's Disease. **Bentham Science**, [s. l.], v. 20, p. 1144-1157, 2022. DOI 10.2174/1570159X19666211202124239. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9886829/#:~:text=On%20June%207%2C%202021%2C%20the,showing%20that%20it%20does%20not>. Acesso em: 9 jul. 2023.

GOETZL, Edward J; KAPOGIANNIS, Dimitrios; SCHWARTZ, Janice B; LOBACH, Iryna V; GOETZL, Laura; ABNER, Erin L; JICHA, Gregory A; KARYDAS, Anna M; BOXER, Adam; MILLER, Bruce L. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 30, ed. 12, p. 4141–4148, 2016. DOI 10.1096/fj.201600816R. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102122/>. Acesso em: 20 ago. 2023.

GUYTON, 2011: GUYTON, Arthur C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HANSEN, David V.; HANSON, Jesse E.; SHENG, Morgan. Microglia in Alzheimer's disease. **Journal of Cell Biology**, [s. l.], v. 217, ed. 2, p. 459–472, 2018. DOI 10.1083/jcb.201709069. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5800817/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

HANSEN, Henrik H; FABRICIUS, Katrine; BARKHOLT, Pernille; NIEHOFF, Michael L; MORLEY, John E; JELSING, Jacob; PYKE, Charles; KNUDSEN, Lotte Bjerre; FARR, Susan A; VRANG, Niels. The GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide Improves Memory Function and Increases Hippocampal CA1 Neuronal Numbers in a Senescence-Accelerated Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 46, ed. 4, p. 877–888, 2015. DOI 10.3233/JAD-143090. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878312/>. Acesso em: 27 ago. 2023.

HANSSON, Oskar; ZETTERBERG, Henrik; BUCHHAVE, Peder; LONDOS, Elisabet; BLENNOW, Kaj; MINTHON, Lennart. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. **Lancet**, [s. l.], v. 5, ed. 3, p. 228-234, 2006. DOI [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70355-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70355-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442206703556>. Acesso em: 30 set. 2023.

HUI, Hongxiang; NOURPARVAR, Arash; ZHAO, Xiaoning; PERFETTI, Riccardo. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. **The Endocrine Society**, [s. l.], v. 144, ed. 4, p. 1444-1455, 2003. DOI 10.1210/en.2002-220897. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12639928/>. Acesso em: 27 mai. 2023.

ILVA, Cássio Eccker da. TRANSPORTADORES DE GLICOSE: TECIDOS DEPENDENTES E INDEPENDENTES DE INSULINA. In: SILVA, Cássio Eccker da. **TRANSPORTADORES DE GLICOSE: TECIDOS DEPENDENTES E INDEPENDENTES DE INSULINA**. Orientador: Félix H. D. González. 2005. Seminário (Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2005. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2020/11/transporte_glicose.pdf. Acesso em: 17 set. 2023.

JACK, Clifford R; BENNETT, David A; BLENNOW, Kaj; CARRILLO, Maria C; DUNN, Billy; HAEBERLEIN, Samantha Budd; HOLTZMAN, David M; JAGUST, William; JESSEN, Frank; KARLAWISH, Jason; LIU, Enchi; MOLINUEVO, Jose Luis; MONTINE, Thomas; PHELPS, Creighton; RANKIN, Katherine P; ROWE, Christopher C; SCHELTENS, Philip; SIEMERS, Eric; SNYDER, Heather M; SPERLING, Reisa. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, [s. l.], v. 14, ed. 4, p. 535–562, 2018. DOI 10.1016/j.jalz.2018.02.018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958625/>. Acesso em: 9 set. 2023.

JAK, Amy J.; BONDI, Mark W.; DELANO-WOOD, Lisa; COREY-BLOOM, Jody; SALMON, David P.; DELIS, Dean C. Quantification of Five Neuropsychological Approaches to Defining Mild Cognitive Impairment. **American Association for**

Geriatric Psychiatry, [s. l.], v. 17, ed. 5, 2009. DOI <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>. Disponível em: [https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(12\)60743-X/fulltext#articleInformation](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(12)60743-X/fulltext#articleInformation). Acesso em: 11 jun. 2023.

JARVIS, Blair; FIGGITT, David P. Memantine. **Drugs Aging**, [s. l.], v. 20, ed. 6, p. 465-476, 2003. DOI [10.2165/00002512-200320060-00005](https://doi.org/10.2165/00002512-200320060-00005). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12710865/>. Acesso em: 10 set. 2023.

KNOPMAN, D S; DEKOSKY, S T; CUMMINGS, J L; CHUI, H; COREY-BLOOM, J; RELKIN, N; SMALL, G W; MILLER, B; STEVENS, J C. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, [s. l.], v. 56, ed. 9, 2001. DOI <https://doi.org/10.1212/WNL.56.9.1143>. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/56/9/1143.long>. Acesso em: 13 ago. 2023.

KSHIRSAGAR, Sudhir; SAWANT, Neha; MORTON, Hallie; REDDY, Arubala P; REDDY, P Hemachandra. Mitophagy enhancers against phosphorylated Tau-induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer disease. **Pharmacol Res.**, [s. l.], v. 8, 8 nov. 2021. DOI [10.1016/j.phrs.2021.105973](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105973). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8670983/#FN9>. Acesso em: 18 mar. 2023.

KUCMANSKI, Luciane Salete; ZENEVICZ, Leoni; GEREMIA, Daniela Savi; MADUREIRA, Valeria Silvana Faganello; DA SILVA, Tatiana Gaffuri; DE SOUZA, Sílvia Silva. Doença de Alzheimer: desafios enfrentados pelo cuidador no cotidiano familiar. **Revista Brasileira De Geriatria E Gerontologia**, [s. l.], v. 19, ed. 6, p. 1022–1029, 2016. DOI <https://doi.org/10.1590/1981-22562016019.150162>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbagg/a/9rNYm9FRGdnJxgM5rf3cMWM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 maio 2023.

LANE, C A; HARDY, J; SCHOTT, J M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 25, ed. 1, 2017. DOI [10.1111/ene.13439](https://doi.org/10.1111/ene.13439). Disponível em: <https://referenciabibliografica.net/a/pt-br/ref/abnt>. Acesso em: 10 set. 2023.

LOY, Clement T; SCHOFIELD, Peter R; TURNER, Anne M; KWOK, John B J. Genetics of dementia. **The Lancet**, Estados Unidos, v. 383, p. 776-778, 2014. DOI [10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205827/>.
MCCLEAN, Paula L; JALEWA, Jaishree; HÖLSCHER, Christian. Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice. **Behav Brain Res**, [s. l.], v. 293, p. 96-106, 15 out. 2023. DOI [10.1016/j.bbr.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.024). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205827/>. Acesso em: 6 ago. 2023.

MCCLEAN, Paula L; JALEWA, Jaishree; HÖLSCHER, Christian. Prophylactic liraglutide treatment prevents amyloid plaque deposition, chronic inflammation and memory impairment in APP/PS1 mice. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 293, ed. 15, p. 96-106, 2015. DOI [10.1016/j.bbr.2015.07.024](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.024). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205827/>. Acesso em: 17 set. 2023.

MISZTAL, M; FRANKIEWICZ, T; PARSONS, C G; DANYSZ, W. Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid--protection by MK-801 and memantine. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 296, ed. 1, p. 1-8, 1996. DOI 10.1016/0014-2999(95)00682-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8720470/>. Acesso em: 10 set. 2023.

MORLEY, John E; FARR, Susan A. Hormesis and amyloid- β protein: physiology or pathology?. **Journal of Alzheimer's Disease**, [s. l.], v. 29, ed. 3, p. 487-492, 2012. DOI 10.3233/JAD-2011-111928. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22258515/>. Acesso em: 20 ago. 2023.

REHFELD, Jens F. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 9, ed. 387, 2018. DOI 10.3389/fendo.2018.00387. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6054964/>. Acesso em: 26 ago. 2023.

PETRONILHO, Elaine da Conceição; PINTO, Angelo C.; VILLARA, José Daniel Figueroa. Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química. **Revista Militar de Ciência e Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 28, ed. 1, p. 3-14, 2011. Disponível em: https://rmct.ime.eb.br/arquivos/revistas/RMCT_3_tri_2011.pdf. Acesso em: 16 abr. 2023.

ROWLES, Joanne Elizabeth; KEANE, Kevin Noel; HECK, Thiago Gomes; CRUZAT, Vinicius; VERDILE, Giuseppe; NEWSHOLME, Philip. Are Heat Shock Proteins an Important Link between Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease?. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, ed. 21, 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms21218204>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/21/8204>. Acesso em: 10 set. 2023.

SILVA, Sonia A. CUNHA, S. RIBEIRO C.F. CRUZ, T. O Potencial Terapêutico dos Agonistas do GLP-1R na Doença de Alzheimer. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, [s. l.], v. 9, ed. 1, p. 15-31, 2020. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/2>

SILVA, João Pedro Dantas Oliveira da; BRITO, Wallery Glleysianne Ferreira de. Novas bases terapêuticas na prevenção demencial baseadas na prevenção dos fatores de risco modificáveis. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 1, ed. 2, p. 506-512, 2018. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/823/704>. Acesso em: 6 ago. 2023.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2010. ISBN 978-85-277-1593-5.

SIMSIR, Ilgin Yildirim; SOYALTIN, Utku Erdem; CETINKALP, Sevki. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [s. l.], v. 12, ed. 3, 2018. DOI 10.1016/j.dsx.2018.03.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29598932/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

SINTINI, Irene; GRAFF-RADFORD, Jonathan; SENJEM, Matthew L; SCHWARZ, Christopher G; MACHULDA, Mary M; MARTIN, Peter R; JONES, David T; BOEVE, Bradley F; KNOPMAN, David S; KANTARCI, Kejal; PETERSEN, Ronald C; JACK, Clifford R; LOWE, Val J; JOSEPHS, Keith A; WHITWELL, Jennifer L. Longitudinal neuroimaging biomarkers differ across Alzheimer's disease phenotypes. **Brain**, [s. l.], v. 143, ed. 7, p. 2281–2294, 2020. DOI <https://doi.org/10.1093/brain/awaa155>. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/143/7/2281/5861030>. Acesso em: 9 ago. 2023.

TYAGI, Anit; PUGAZHENTHI, Subbiah. Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction. **Mol Neurobiol**, [s. l.], v. 58, ed. 6, p. 2672–2691, 2021. DOI 10.1007/s12035-021-02283-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9196144/pdf/nihms-1808413.pdf>. Acesso em: 16 set. 2023.

XIONG, Hui; ZHENG, Chen; WANG, Jingjing; SONG, Jinzhi; ZHAO, Gang; SHEN, Hui; DENG, Yanqiu. The neuroprotection of liraglutide on Alzheimer-like learning and memory impairment by modulating the hyperphosphorylation of tau and neurofilament proteins and insulin signaling pathways in mice. **Journal of Alzheimer's Diseases**, [s. l.], v. 37, ed. 3, p. 623-635, 2013. DOI 10.3233/JAD-130584. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008687/>. Acesso em: 03 jun. 2023.