



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Resistência à Insulina e a Doença de Alzheimer

Izabela dos Santos Moura

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Serralheiro

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologias

Resistência à Insulina e a Doença de Alzheimer

Izabela dos Santos Moura

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Ana Serralheiro

2024

Resistência à Insulina e a Doença de Alzheimer

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Izabela dos Santos Moura]

Copyright© 2024 [Izabela dos Santos Moura]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“If you can dream it, you can do it”

Walt Disney

“The best preparation for tomorrow is to do your best today”

H. Jackson Brown Jr

*“No matter what happens in life, be good to people.
Being good to people is a wonderful legacy to leave behind it”*

Taylor Swift

“Entrega o teu caminho ao teu Deus, confia nEle, e o mais Ele fará”

Salmos 37:5

Agradecimentos

À minha orientadora, **Prof^a Ana Serralheiro**, que me acompanhou durante todo o meu percurso académico, principalmente durante estes últimos meses desafiantes. A sua orientação e apoio foram fundamentais, não apenas durante a elaboração da presente dissertação, mas durante todo o curso. Agradeço pela confiança depositada, pelo rigor científico, pela motivação, amizade e dedicação. Sempre a terei como um grande exemplo a seguir, tanto no âmbito profissional quanto pessoal!

Aos **docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve**, que desempenharam um papel fundamental no meu crescimento académico e profissional em diversas áreas, contribuindo para um futuro brilhante da profissão farmacêutica.

À toda **equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto**, por toda a atenção, dedicação, ensinamentos e apoio durante o meu estágio, tornando-o numa experiência verdadeiramente valiosa e enriquecedora; a toda **equipa da Farmácia Pacheco** e da **Farmácia Algarve** que foram farmácias que tive o prazer de estagiar, que me acolheram de braços abertos, com toda simpatia, paciência e preocupação; em especial à minha **Archy**, que foi a melhor mentora e amiga que tive no meu percurso como estagiária, que tanto me apoiou e ensinou! O vosso profissionalismo e busca contínua pelo crescimento profissional são lições que levarei para toda a vida. Obrigada por me proporcionarem uma visão valiosa sobre o papel e importância do farmacêutico na sociedade e na saúde pública.

Aos meus eternos excelentíssimos académicos **João e Filipa**, por toda a amizade, apoio, conselhos, mentoria e pela família académica incrível que criaram e que me incluíram! Obrigada por todo exemplo que são para mim, tanto de farmacêuticos como de amigos.

À **Laura**, por ser uma madrinha tão especial! Obrigada, por toda a preocupação e por todas as palavras motivacionais que me inspiraram a nunca desistir dos meus objetivos e sonhos.

À **Jéssica**, por ser uma das minhas maiores confidentes! Obrigada por seres uma madrinha tão atenciosa, carinhosa e preocupada e por estares sempre disponível para me ouvir e apoiar.

À **Cheila**, um agradecimento especial, pela madrinha incrível que és, sempre carinhosa preocupada e dedicada. Obrigada por todas as chamadas, abraços, palavras de consolo e motivação, por sempre acreditares em mim e por estares sempre presente ao longo destes últimos 5 anos, nos piores e nos melhores momentos! O teu apoio foi fundamental para mim. És um dos meus maiores exemplos e uma amiga que levo para a vida toda!

Aos meus queridos afilhados e afilhadas. Ao **Raul, Leo, Diogo, Sara, Carol, Isabel e Sofia**, obrigada por toda a confiança, por me darem a honra de ser vossa madrinha, por me permitirem estar presente no vosso percurso académico a acompanhar o vosso crescimento profissional e pessoal. Obrigada por todos os momentos especiais e memoráveis que partilhamos juntos e por tornarem a minha vida mais divertida e especial, com a vossa amizade, apoio e dedicação. Ao **David, Afonso, Maria e Inês**, um agradecimento especial, por todo o apoio, carinho, motivação, amizade, por sempre acreditarem em mim e por serem dos melhores amigos que tenho comigo. Obrigada por serem tão incríveis, por me inspirarem e por tornarem o meu percurso académico tão caótico, hilariante e extraordinário, cheio de memórias e momentos inesquecíveis. Estou imensamente grata por ter tido o prazer de ser vossa madrinha e por ter tido o privilégio de acompanhar o vosso crescimento de perto e de celebrar as vossas conquistas. Tenho um orgulho enorme em cada um de vocês! À **Catarina, Carolina e Daniela** muito obrigada pelos bons momentos que partilhamos juntas. Sempre aqui para vocês!

Aos meus queridos netinhos, **Félix, Inês, Teresa, Leonor, Maria, Raquel e Dalila**, obrigada por neste curto tempo juntos terem sempre demonstrado um carinho enorme por mim!

Às melhores futuras farmacêuticas de CF, **Talhadas, Andreia, Matilde, Marta e Beatriz**, por serem uns dos meus maiores apoios ao longo destes últimos anos e pela amizade que sei que durará uma vida inteira. Agradeço por toda a paciência, dedicação, carinho e cuidado que sempre demonstraram comigo. Fazer parte desta jornada ao vosso lado foi uma experiência incrível. Sinto um imenso orgulho e gratidão por ter concluído este curso tão desafiador e ao mesmo tempo tão incrível com vocês! Somos todas máquinas!!

À melhor amiga do universo, que me acompanha há 8 anos e que ouve sem reclamar os meus áudios de 1h... **Biazinha**, obrigada por estares lá desde o 1º dia e por todos os momentos inesquecíveis que me proporcionaste ao longo destes 5 anos! Por seres a minha companheira de todas as horas, por todos os almoços juntas, por todos os dates de café com pastel de nata depois das aulas, pelas aulas laboratoriais caóticas, por todas as sessões de estudo, viagens para Portimão, por estares sempre disponível para ouvir os meus dramas e por me fazeres ver sempre o lado positivo da vida. Obrigada pela paciência, pela motivação, por sempre acreditares em mim e nas minhas capacidades, por me fazeres rir nos piores momentos, por secares as minhas lágrimas e por me dares os melhores abraços quando eu mais precisava. Obrigada por seres a “Rachel” da minha “Monica”. És a melhor! Não sei o que seria da minha vida sem ti!

À minha **Martinha**, um agradecimento especial, por ser a melhor amiga que o curso me deu! Obrigada por todos os conselhos, por todos os abraços, por sempre te preocupares comigo, por acreditares em mim e por me dares o privilégio de fazer parte tua vida! Obrigada pelos jantares, pelas viagens e boleias caóticas, pelas sessões de estudo, pelas conversas profundas sobre a vida, pelas maluquices e por muito mais... De CF para a vida!

Aos meus segundos pais, **Tia Denize** e **Tio Mauro** que sempre me apoiaram e torceram por mim! Obrigada por me acolherem como uma filha, por serem tão amorosos e dedicados, por me ensinarem tanto e por estarem sempre presente em todos os momentos desta minha caminhada!

À minha irmã de outra mãe, minha prima do coração, **Ju**, pela tua intencionalidade, por seres um exemplo excepcional, por estares sempre presente mesmo estando do outro lado do mundo. Obrigada por te preocupares comigo e por me apoiares, especialmente durante estes últimos meses finais de curso, por seres sempre tão compreensiva e disponível, por seres a minha confidente, companheira de viagens, de rôles e de vida! Nós as duas contra o mundo!

Aos meu maiores exemplos e apoios, **Mãe** e **Pai**, por todo amor e carinho, por serem os meus maiores fãs, por nunca duvidarem de mim, por sempre se preocuparem com a minha saúde, bem estar, futuro profissional e pessoal, por me ensinarem a sonhar e a lutar pelos meus sonhos! Obrigada por todos os sacrifícios e por todos os privilégios que me proporcionam, por serem um exemplo de perseverança e fé. Obrigada por chorarem comigo, rirem comigo, por celebrarem as minhas vitórias e por me fazerem ver a melhor parte da vida! É graças a tudo o que vocês me ensinaram que sou o que sou hoje e é graças a todo o vosso apoio que completo mais esta etapa da minha vida!

Por último, mas não menos importante agradeço a **Deus**, por me ter fortalecido nos momentos mais difíceis, por todas as bênçãos que recebi nestes últimos 5 anos e por ter estado ao meu lado durante toda a minha vida! Foi graças a minha fé que fui capaz de chegar até aqui e é com o coração grato que termino este meu percurso, que será inesquecível.

A todos aqueles que me acompanharam, nestes que foram os melhores anos da minha vida,

O meu sincero muito obrigada!

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e que representa um desafio significativo para a saúde pública global. Avanços recentes na pesquisa têm destacado uma conexão significativa entre a resistência à insulina e o desenvolvimento da DA, levando ao conceito de "diabetes tipo 3" do cérebro. Esta revisão da literatura examina a relação complexa entre a resistência à insulina e a patogênese da DA, explorando os mecanismos moleculares, celulares e bioquímicos subjacentes a esta associação. São considerados estudos que investigam o papel da insulina no funcionamento cerebral normal e como a sua desregulação contribui para os processos neurodegenerativos. A análise destaca a importância da insulina na manutenção da saúde sináptica, na promoção da sobrevivência neuronal e na preservação das funções cognitivas, especialmente memória e aprendizagem. Paralelamente, discute-se as consequências negativas da resistência à insulina, como o aumento do stress oxidativo, a neuroinflamação, alterações no metabolismo da proteína τ e a formação e acumulação de placas beta-amilóides. São discutidas intervenções promissoras que visam melhorar a sensibilidade à insulina, incluindo modificações no estilo de vida (como dietas e exercício físico), terapias farmacológicas específicas (por exemplo, inibidores da dipeptidil peptidase 4, análogos do péptido semelhante ao glucagon 1, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B, tiazolidinedionas e a metformina) e abordagens inovadoras como a administração de insulina intranasal. Esta revisão destaca a importância de uma abordagem integrada e multidisciplinar na compreensão e gestão da DA, enfatizando a necessidade de considerar os aspectos metabólicos no diagnóstico e tratamento de doenças neurodegenerativas. As conclusões sugerem que o reconhecimento da resistência à insulina como um fator crucial na DA pode levar a estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento desta devastadora condição neurodegenerativa, oferecendo esperança para milhões de pessoas afetadas pela DA em todo o mundo.

Palavras-chave: *Doença de Alzheimer; placas beta-amilóides; resistência cerebral à insulina; diabetes mellitus tipo 2; neuroinflamação; hiperfosforilação de τ*

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative condition that affects millions of people worldwide and represents a significant global public health challenge. Recent advances in research have highlighted a significant connection between insulin resistance and the development of AD, leading to the concept of “type 3 diabetes” of the brain. This literature review examines the complex relationship between insulin resistance and the pathogenesis of AD, exploring the molecular, cellular and biochemical mechanisms underlying this association. This review covers studies investigating the role of insulin in normal brain function and how its dysregulation contributes to neurodegenerative processes. The analysis highlights the importance of insulin in maintaining synaptic health, promoting neuronal survival and preserving cognitive functions, especially memory and learning. At the same time, the negative consequences of insulin resistance are discussed, such as increased oxidative stress, neuroinflammation, alterations in τ protein metabolism and the formation and accumulation of beta-amyloid plaques. Promising interventions aimed at improving insulin sensitivity are discussed, including lifestyle modifications (such as diet and exercise), specific pharmacological therapies (e.g. dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon like peptide 1 analogues, sodium-glycose cotransporter 2 inhibitors, protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, thiazolidinediones and metformin) and innovative approaches such as intranasal insulin administration. This review highlights the importance of an integrated, multidisciplinary approach to understanding and managing AD, emphasizing the need to consider metabolic aspects in the diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases. The findings suggest that recognizing insulin resistance as a crucial factor in AD may lead to more effective strategies for the prevention, early diagnosis and treatment of this devastating neurodegenerative condition, offering hope to millions of people affected by AD worldwide.

Keywords: *Alzheimer's disease; amyloid beta plaques; cerebral insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; neuroinflammation; hyperphosphorylation of τ .*

Índice

<i>Agradecimentos</i>	VII
<i>Resumo</i>	XI
<i>Abstract</i>	XIII
<i>Índice de figuras</i>	XIX
<i>Lista de abreviaturas e acrónimos</i>	XXI
1. Introdução	1
2. Doença de Alzheimer	4
2.1. Epidemiologia da Demência de Alzheimer	6
2.2. Neuropatologia da Doença de Alzheimer	8
2.2.1. Cascata Amiloide	10
2.2.2. Hiperfosforilação de τ	13
2.2.3. Perda Sináptica	16
2.2.4. Neuroinflamação	16
2.2.5. Neurotransmissão Colinérgica	21
2.2.6. Neurotransmissão Glutamatérgica	23
2.2.7. Stress Oxidativo e Disfunção mitocondrial	26
2.3. Manifestações Clínicas e Progressão da Doença de Alzheimer	29
2.4. Diagnóstico da Doença de Alzheimer	32
2.5. Tratamento da Doença de Alzheimer	36
2.5.1. Inibidores da Acetilcolinesterase	36
2.5.1.1. Donepezilo	38
2.5.1.2. Rivastigmina	41
2.5.1.3. Galantamina	47

2.5.2.	Antagonistas do recetor NMDA	51
2.5.2.1.	Memantina	52
2.6.	Fatores de risco não modificáveis da Doença de Alzheimer	57
2.6.1.	Idade	57
2.6.2.	Genética	57
2.6.3.	Género	60
2.6.4.	História Familiar	60
2.7.	Fatores Modificáveis da Doença de Alzheimer	61
2.7.1.	Obesidade	61
2.7.2.	Sedentarismo	61
2.7.3.	Tabagismo	62
2.7.4.	Dieta	62
2.7.5.	Consumo de Álcool	62
2.7.6.	Depressão e Ansiedade	63
2.7.7.	Fatores Psicossociais	64
2.7.8.	Dislipidemias	64
2.7.9.	Hipertensão	64
2.7.10.	Doenças Cardiovasculares (DCV)	65
2.7.11.	Diabetes	65
3.	<i>Resistência à insulina e Doença de Alzheimer</i>	67
3.1.	Papel da insulina no cérebro	67
3.2.	Resistência à insulina	70
3.2.1.	Resistência à insulina e a IDE	73
3.2.2.	Resistência à insulina e τ	74
3.2.3.	Resistência à insulina, o stress oxidativo e disfunção mitocondrial	76

3.2.4.	Resistência à insulina e neuroinflamação	78
3.2.5.	Resistência à Insulina e a APOE	79
4.	<i>Agentes antidiabéticos como estratégias terapêuticas na Doença de Alzheimer</i>	79
4.1.	Insulina intranasal	81
4.2.	Análogos GPL-1	85
4.3.	Inibidores da DPP-4	93
4.4.	Metformina	94
4.5.	Agonistas PPAR γ (Tiazolidinedionas)	95
4.6.	Inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B)	97
4.7.	Inibidores SGLT2	98
5.	<i>Limitações e Perspetivas Futuras</i>	100
5.1.	Tratamento Personalizado	100
5.2.	Combinação de fármacos	102
5.3.	Novos alvos e terapias emergentes	103
6.	<i>Medidas não farmacológicas</i>	104
6.1.	Exercício físico	104
6.2.	Dieta	105
7.	<i>Intervenção do farmacêutico</i>	106
8.	<i>Conclusão</i>	109
9.	<i>Bibliografia</i>	113

Índice de figuras

Figura 2.1: Estrutura fisiológica do cérebro e dos neurónios (a) no cérebro saudável e (b) num cérebro com doença de alzheimer	4
Figura 2.2: Diferentes mecanismos envolvidos na patogénese da doença de alzheimer	9
Figura 2.3: Cascata amilode – via amiloidogénica e não amiloidogénica	10
Figura 2.4: Formação das placas senis (aglomerados de A β)	12
Figura 2.5: Diferenças entre os neurónios na doença de alzheimer e numa situação sem doença.....	14
Figura 2.6: Formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs)	15
Figura 2.7: Mecanismos celulares e moleculares da neuroinflamação na Doença de Alzheimer.....	18
Figura 2.8: Neurotransmissão colinérgica	22
Figura 2.9: Neurotransmissão glutamatérgica	24
Figura 2.10: Peroxidação lipídica	28
Figura 2.11: Continuum da doença de alzheimer	29
Figura 2.12: Mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase comparativamente ao estado fisiológico normal	37
Figura 2.13: Estrutura química do donepezilo	38
Figura 2.14: Estrutura química da rivastigmina	41
Figura 2.15: Estrutura química da galantamina	48
Figura 2.16: Estrutura química da memantina	52
Figura 2.17: Mecanismo de ação da memantina	53
Figura 3.1: Vias de sinalização da insulina	69

Figura 3.2: Relação patológica entre a resistência à insulina e a doença de alzheimer	72
Figura 4.1: Antidiabéticos orais como estratégias terapêuticas promissoras na DA	81
Figura 4.2: Estrutura química da insulina humana de ação curta (regular)	82
Figura 4.3: Estrutura química da insulina de ação prolongada (detemir)	83
Figura 4.4: Estrutura química do (peptídeo semelhante a glucagon 1)	85
Figura 4.5: Funções fisiológicas da (peptídeo semelhante a glucagon 1)	86
Figura 4.6: Estrutura química do (a) liraglutido e (b) semaglutido	87
Figura 4.7: Estrutura química do (a) exenatido e (b) lixisenatido	88
Figura 4.8: Mecanismo de ação do GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1) a nível cerebral.....	89
Figura 4.9: Estrutura química de (a) linagliptina e (b) sitagliptina	93
Figura 4.10: Estrutura química da metformina	94
Figura 4.11: Estrutura química da pioglitazona	96
Figura 4.12: Estrutura química da trodusquemina	98
Figura 4.13: Estrutura química da (a) empagliflozina, (b) dapagliflozina e (c) canagliflozina.....	99

Lista de abreviaturas e acrónimos

A β – Beta-amiloide

AchE – Acetilcolinesterase

Acetil-CoA – Acetil-coenzima A

Ach – Acetilcolina

ADAS-Cog – Escala de avaliação da doença de Alzheimer – subescala cognitiva

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADRDA - Associação da doença de Alzheimer e perturbações relacionadas

AGE - Produtos finais de glicação avançada

AKT – Proteína cinase B

AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

APH1 – Anterior pharynx-defective 1

APOE – Apolipoproteína E

APP – Proteína precursora amiloide

ARNm – Ácido ribonucleico mensageiro

BACE1 – Beta-site APP cleaving enzyme 1

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

BHE – Barreira hematoencefálica

BuChE – Butirilcolinesterase

CCL1 – C-C motif chemokine ligand 1

CCL5 – C-C motif chemokine ligand 5

Cdk5 – Cinase 5 dependente de ciclina

ChAT – Acetiltransferase

CTDs – Domínios citoplasmáticos C-terminais

CXCL1 – C-X-C motif chemokine ligand 1

CX3CR1 – C-X-3-C motif chemokine recetor 1

DA – Doença de Alzheimer

DAC – Doença arterial coronária

DASH – Abordagens dietéticas para travar a hipertensão

DCL – Défice cognitivo ligeiro

DCV – Doenças cardiovasculares

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DM3 – Diabetes *mellitus* tipo 3

DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4

EAAT1/2 – Transportadores de aminoácidos excitatórios 1/2

ECA – Enzima conversora de angiotensina

ECE – Enzima conversora de endotelina

ECG – Eletrocardiograma

ERK - cinases reguladas por sinais extracelulares

FDA – Food and Drug Administration

FKN – Fractalquina

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GLUT – Recetores de transporte de glicose

GLP-1 – Peptídeo semelhante a glucagon 1

GSK-3 β – Cinase glicogénio sintetase 3 β

HNE – 4-hidroxi-2-noneal

IDE – Enzima de degradação da insulina

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

INR – Rácio de normalização internacional

IR – Recetor da insulina

IRS – Substratos do recetor de insulina

JNK – Cinase c-Jun N-terminal

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LPO – Peroxidação lipídica

LTP ou LT – Potenciação a longo prazo

MAC – Complexo de ataque à membrana do complemento

MAPK – Proteína cinase ativada por mitogénio

MMSE – Mini-exame do estado mental

MoCA – Avaliação cognitiva de Montreal

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

NF- κ B – Fator nuclear kappa B

NFTs – Emaranhados neurofibrilares

NINCDS – Instituto nacional de doenças neurológicas, comunicativas e acidente vascular cerebral

NMDA – N-metil-D-aspartato

NMDAR – Recetores de N-metil-D-aspartato

NO – Monóxido de azoto

NPI – Neuropsychiatric inventory

OCDE – Organização para a cooperação e desenvolvimento económico

OMS – Organização mundial de saúde

PEN-2 – Presenilin enhancer-2

PET – Tomografia computadorizada por emissão de positrões

PHFs – Filamentos helicoidais emparelhados

PI3K – Fosfatidilinositol 3-cinase

PKC – Proteína cinase C

PP2A – Proteína fosfatase 2A

PSEN – Presenilina

PTP1B – Proteína tirosina fosfatase 1B

RAGE – Recetor de produtos finais de glicação avançada

RI – Recetores de insulina

RM – Ressonância magnética

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RR – Risco relativo

sAPP α – Fragmento solúvel de APP clivado por α -secretase

SGLT2 – Cotransportador sódio-glicose 2

SNC – Sistema nervoso central

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TNF – Fator de necrose tumoral

TSPO – Proteína translocadora

TZD – Tiazolidinedionas

VACHT – Transportador vesicular de acetilCoA

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e a causa mais comum de demência, sendo responsável por aproximadamente 60-70% dos casos a nível mundial (1). É reconhecida como uma "prioridade global de saúde pública" pela Organização Mundial da Saúde (OMS) pois além de afetar extensivamente as habilidades psicológicas, físicas, emocionais e sociais das pessoas, não existe tratamento curativo para a mesma (1,2).

As opções de tratamento atuais fornecem apenas alívio sintomático, não existem estratégias clinicamente eficazes disponíveis para modificar a doença, sendo os fármacos usados apenas para retardar o avanço da doença e aliviar a sintomatologia (2,3).

As manifestações clínicas da DA incluem sintomas comportamentais e psicológicos, deterioração das atividades da vida diária e déficits cognitivos, coletivamente conhecidos como sintomas ABC¹ (4). Indivíduos com demência de Alzheimer podem sofrer alterações de humor, personalidade ou comportamento, sendo a deambulação um comportamento particularmente preocupante. Para a pessoa com demência, caminhar pode ser um esforço consciente para chegar a um destino, no entanto, o regresso ao local de origem pode ser difícil ou mesmo impossível. Este comportamento aumenta o risco de lesões graves e morte (5).

Com o avanço da doença, os danos neuronais podem atingir áreas do cérebro responsáveis por funções corporais básicas, como caminhar e engolir e devido às limitações de mobilidade, esses indivíduos podem passar a maior parte do tempo em cadeiras de rodas ou na cama. A perda de mobilidade, combinada com as limitações cognitivas, muitas vezes exige cuidados permanentes (5,6).

Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas sofram de demência em todo o mundo, e que a cada ano há cerca de 10 mil novos casos, representando uma enorme sobrecarga económica a nível mundial (1,7).

A DA é fatal, apesar de nem sempre ser considerada uma causa direta de morte para uma parte significativa dos doentes. Estudos mostram que pessoas com 65 anos ou mais vivem, em média, de quatro a oito anos após o diagnóstico de demência de Alzheimer, mas algumas podem viver até 20 anos (5).

¹ Do inglês, *ABC Symptoms - decline in the Activities of daily living (A); Behavioral and psy-chological symptoms (B); Cognitive decline (C)*

Os avanços da investigação permitiram uma compreensão detalhada da patogênese molecular da DA, caracterizada principalmente pelo acúmulo de placas de amiloide β ($A\beta$) e emaranhados de proteína tau (τ) hiperfosforilada. No entanto, a complexidade patogénica da doença continua a aumentar à medida que o nosso conhecimento se expande e atualmente, a investigação centra-se na compreensão completa da patologia da DA, visando outros tipos de mecanismos envolvidos na sua patogénese como a resposta inflamatória, os danos colinérgicos e o papel dos radicais livres, com o objetivo de desenvolver tratamentos mais eficazes capazes de parar ou modificar o curso da doença (8,9).

A DA pode ser dividida em duas formas: familiar e esporádica. A forma familiar, muito rara e de início precoce, é causada por mutações nos genes da proteína precursora amiloide e da presenilina, ambos ligados ao metabolismo da $A\beta$ (8). Em contraste, a forma esporádica é muito comum, afetando mais de 15 milhões de pessoas em todo o mundo (8). A sua causa é desconhecida, provavelmente porque a doença é heterogénea, e aparece devido a uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais juntamente com o envelhecimento (8). Devido a esta complexidade, torna-se muito importante a identificação de biomarcadores que permitam prever as populações de risco e os fatores fisiopatológicos implicados para ajudar a prevenir e provavelmente a combater o curso progressivo desta patologia (10).

Os fatores ambientais ou não genéticos incluem, mas não se limitam a envelhecimento, doenças cardiovasculares (DCV), incluindo acidente vascular cerebral isquémico e doença arterial coronariana (DAC), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), síndrome metabólica, obesidade, depressão, sexo feminino, especialmente na pós-menopausa, inatividade cognitiva, dislipidemia, tabagismo, abuso de substâncias e hábitos alimentares pouco saudáveis (10). Estes fatores ambientais podem levar, de uma forma ou de outra, a algumas vias patogénicas que causam ou agravam o desenvolvimento da DA. Essas vias poderão incluir, entre outras, aumento do stress oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação crónica, utilização reduzida de glicose e metabolismo energético, bem como resistência cerebral à insulina (10).

Recentemente, tem-se observado uma ligação crescente entre a DA e distúrbios metabólicos, particularmente a resistência à insulina. A resistência à insulina, é comum em condições como DM2, síndrome metabólica e obesidade (11).

Estudos epidemiológicos indicam que pessoas com DM2 têm um risco aumentado de até 50% de desenvolver DA, com o risco adicional exacerbado pela presença do alelo $\epsilon 4$ da Apolipoproteína E (ApoE), conhecido fator de risco genético para a DA (12).

A insulina desempenha um papel crucial na função cerebral, incluindo a regulação do metabolismo energético e a modulação de processos sinápticos (12). Anormalidades na sinalização da insulina, como aquelas observadas na DM2, podem contribuir para a neurodegeneração observada na DA (12).

Evidências epidemiológicas, pré-clínicas e clínicas sugerem que a resistência à insulina contribui para a patogênese da DA através de mecanismos como inflamação crônica, disfunção mitocondrial, stress oxidativo e redução da utilização de glicose no cérebro (11,13). Essas vias patogênicas comuns sugerem que a resistência à insulina cerebral pode desempenhar um papel crucial na progressão da DA preconizando que as intervenções terapêuticas direcionadas à resistência à insulina podem também beneficiar a gestão da DA (12).

Compreender a ligação entre DA e resistência à insulina pode abrir novas vias para o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de terapias mais eficazes. A análise metabolômica, que estuda as características metabólicas associadas a doenças, é uma ferramenta promissora da investigação, podendo identificar biomarcadores comuns e revelar vias metabólicas compartilhadas entre DA e distúrbios de resistência à insulina. A identificação desses biomarcadores pode auxiliar no diagnóstico precoce e na orientação terapêutica, proporcionando uma nova perspectiva sobre a ligação patogênica entre a DA e a resistência à insulina (10).

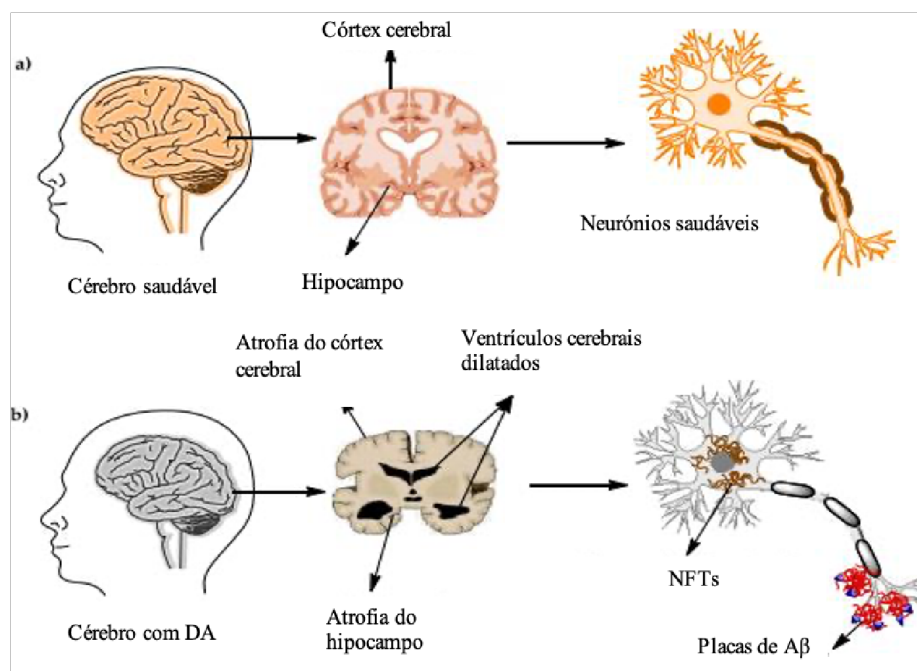
Esta dissertação tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a ligação patogênica entre a DA e a resistência à insulina, explorar os biomarcadores genéticos e metabolômicos compartilhados, e discutir as abordagens terapêuticas que podem interferir nessas vias patogênicas interligadas (10).

2. Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa altamente complexa, que constitui o tipo mais comum de demência em todo o mundo, afetando cerca de 60-70% das pessoas com demência (1,14). É caracterizada pela perda progressiva de memória, acompanhada de sintomas neuropsiquiátricos e de um declínio das atividades da vida diária (15).

A doença provoca sintomas de demência que se agravam gradualmente ao longo do tempo. O sintoma inicial mais comum da DA é a dificuldade em recordar novas informações, uma vez que a doença atinge tipicamente a parte do cérebro associada à aprendizagem. À medida que a DA avança, os sintomas tornam-se mais graves e incluem desorientação, confusão e alterações de comportamento podendo eventualmente interferir com a fala, a deglutição e a mobilidade (16). As manifestações clínicas do Alzheimer podem ser designadas por sintomas ABC - diminuição das atividades da vida diária (A), sintomas comportamentais e psiquiátricos (B) e déficit cognitivo (C) (17).

As lesões cerebrais que ocorrem na DA são acompanhadas de disfunção sináptica, neurodegeneração e perturbações neurológicas, sendo a doença tipicamente caracterizada pelo aparecimento de placas extracelulares de proteína A β insolúvel e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína τ hiperfosforilada (NFT) (**Figura 2.1**) (9,17).



Legenda: DA – Doença de Alzheimer; NFTs - Emaranhados neurofibrilares; A β - Beta-amiloide

Figura 2.1: Estrutura fisiológica do cérebro e dos neurônios (a) no cérebro saudável e (b) num cérebro com doença de Alzheimer. Adaptado de (9)

As placas A β desenvolvem-se inicialmente nas regiões do neocórtex basal, temporal e orbitofrontal do cérebro e, em estágios posteriores, progridem por todo o neocórtex, hipocampo, amígdala, diencéfalo e gânglios da base. Em casos críticos, a A β é encontrada em todo o mesencéfalo, parte inferior do tronco cerebral e também no córtex cerebelar (18).

A causa exata da DA não é totalmente compreendida; por esse motivo, não existe atualmente nenhum tratamento eficaz, apesar do grande número de estudos clínicos que têm sido realizados para encontrar uma cura (17).

Os doentes que se encontram nas fases moderada ou grave da DA apresentam uma série de problemas que colocam uma pressão financeira significativa sobre as famílias e a sociedade em geral, exigindo cuidados abrangentes a longo prazo. Por conseguinte, é essencial levar a cabo uma gestão ativa e coordenada da doença (19).

Alois Alzheimer foi o primeiro cientista a observar a presença de placas A β e uma perda maciça de neurónios enquanto examinava o cérebro da sua primeira doente, Auguste Deter, mulher de 51 anos, (9,18) que antes de morrer, sofria de perda de memória, linguagem, desorientação e alucinações, descrevendo a condição como uma doença grave do córtex cerebral (9). Em 1906, Alois discursou na 37^a Conferência de Psiquiatras do Sudoeste Alemão, apresentando o primeiro caso de Alzheimer, bem como os aspetos patológicos da doença (15), como a presença de placas e emaranhados no córtex, observadas na sua autópsia (18).

Emil Kraepelin, um colega de Alois, chamou pela primeira vez a esta condição médica a doença de Alzheimer na 8^a edição do seu manual de psiquiatria (9) em reconhecimento dos seus feitos. Os investigadores e os médicos prestaram pouca atenção à doença durante os anos seguintes (1910), até que em 1963, Robert Terry e Michael Kidd, recorreram à microscopia eletrónica para detetar lesões neuropatológicas, o que despertou um interesse renovado nesta área (15). De acordo com a investigação por microscopia eletrónica, foram detetados NFTs em biópsias cerebrais de dois doentes com DA grave (15). Desde então, há mais de sessenta anos que se investiga as características clínicas, os mecanismos subjacentes e as terapias farmacológicas da DA (desde 1963 até à atualidade) (15).

A atual gestão clínica da DA continua a centrar-se no controlo dos sintomas, no retardamento da progressão, na melhoria da qualidade de vida dos doentes e na redução dos encargos para os prestadores de cuidados, uma vez que não foi encontrada ainda a cura para esta patologia (4).

2.1. Epidemiologia da Demência de Alzheimer

A DA é um grande problema de saúde pública em todo o mundo, com prevalência e incidência crescentes. Quase 7 milhões de americanos vivem atualmente com a doença, e prevê-se que este número atinja quase 13 milhões até 2050 (20). A nível mundial, existem mais de 55 milhões de doentes com DA, prevendo-se que este número atinja os 152 milhões em 2050 (1,9). Prevê-se que a maior parte desse aumento ocorrerá em países em desenvolvimento, pois o envelhecimento populacional acontece a um ritmo sem precedentes nesses locais, especialmente em países de desenvolvimento médio (21,22).

Cerca de 40 milhões de pessoas com mais de 60 anos, em todo o mundo, sofrem de DA, e este número está a aumentar, duplicando a cada 20 anos (15). O envelhecimento é o maior fator de risco para a doença. No entanto, evidências mostram que a DA afeta cada vez mais gerações mais “jovens”, e cerca de 200.000 americanos com menos de 65 anos estão a viver com DA de início mais precoce (16,23). As taxas anuais de mortalidade por Alzheimer têm aumentado em todas as faixas etárias, atingindo valores mais elevados em indivíduos com 85 anos ou mais (5).

Em 2015, 46,8 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com demência, com 58% desses indivíduos residindo em países de baixo e médio desenvolvimento (24). Nesse ano, foram registados 9,9 milhões de novos casos de demência, o que equivale a um novo caso a cada 3,2 segundos (24).

Aos 45 anos, o risco de ao longo da vida se desenvolver Alzheimer, é de 1 para 5 para as mulheres, e de 1 para 10 para os homens (2). Essa tendência pode ser atribuída a possíveis diferenças biológicas entre homens e mulheres, incluindo variações epigenéticas e hormonais; diferentes níveis de exposição a fatores de risco e protetores ao longo da vida, como oportunidades para educação e estimulação cognitiva; além da maior esperança de vida das mulheres em várias regiões do mundo, entre outros fatores (22).

Em Portugal, estimativas de 2018 apontavam para uma prevalência de demência de 1,88% na população (25). As previsões indicam que esse valor subirá para 2,29% em 2025 e para 3,82% em 2050 (25). Esse aumento deve-se, provavelmente, ao crescimento significativo no número de pessoas com mais de 70 anos, especialmente aquelas com mais de 85 anos (25).

O número estimado de portugueses com demência entre aqueles com 60 anos ou mais é de 160.287, representando 5,91% desse segmento da população (26). Sabendo que a DA é responsável por 50-70% de todos os casos de demência, é provável que haja entre 80.144 e 112.201 doentes com Alzheimer em Portugal (26).

Segundo um relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) de 2017, Portugal tem a 4ª maior taxa de casos de demência por 1.000 habitantes na Europa, equivalendo a 19,9 casos por 1.000 habitantes. A média da OCDE é de 14,8 casos por 1.000 (27,28).

Um relatório de 2019 da *Alzheimer Europe* estimou que havia mais de 193.500 pessoas com demência em Portugal (25). As previsões projetam que o número de casos de demência em Portugal aumentará para mais de 205.000 até 2037 e 322.000 até 2050 (27,29).

Em 2013, cerca de 76.250 doentes com Alzheimer em Portugal estavam sob terapêutica com medicamentos anti-demência, a um custo total de 37 milhões de euros por ano (26). No entanto, os dados sugerem que nem todos os doentes com Alzheimer estão a receber a medicação recomendada, indicando que a condição pode ainda estar subdiagnosticada em Portugal (26). A epidemiologia da DA é provavelmente subestimada devido ao subdiagnóstico. O défice cognitivo ligeiro (DCL) devido ao Alzheimer pode progredir para a demência de Alzheimer, com estimativas variando de 40% a 75%, dependendo da população estudada e dos métodos diagnósticos utilizados (30).

Em resumo, a DA é um problema de saúde global, com taxas crescentes de prevalência, incidência e mortalidade. O uso de biomarcadores juntamente com testes neurocognitivos irá tornar-se cada vez mais importante na prática clínica à medida que novas terapias modificadoras da doença forem introduzidas (30). Além disso, é uma grande e crescente preocupação de saúde pública em Portugal, com um número estimado de 80.000 a 112.000 casos atualmente (26).

A prevalência deverá aumentar substancialmente nas próximas décadas devido ao envelhecimento da população, destacando a necessidade de estratégias aprimoradas de diagnóstico e tratamento (26).

2.2. Neuropatologia da Doença de Alzheimer

Um cérebro adulto saudável tem milhares de milhões de neurónios, cada um com longas e ramificadas extensões. Estes prolongamentos permitem que os neurónios individuais formem ligações com outros neurónios. Nessas ligações, chamadas sinapses, a informação flui em pequenas explosões de substâncias químicas que são libertadas por um neurónio e recebidas por outro neurónio. O cérebro contém triliões de sinapses. Estas permitem que os sinais viajem rapidamente através do cérebro. Estes sinais são a base das memórias, pensamentos, sensações, emoções, movimentos e capacidades (5).

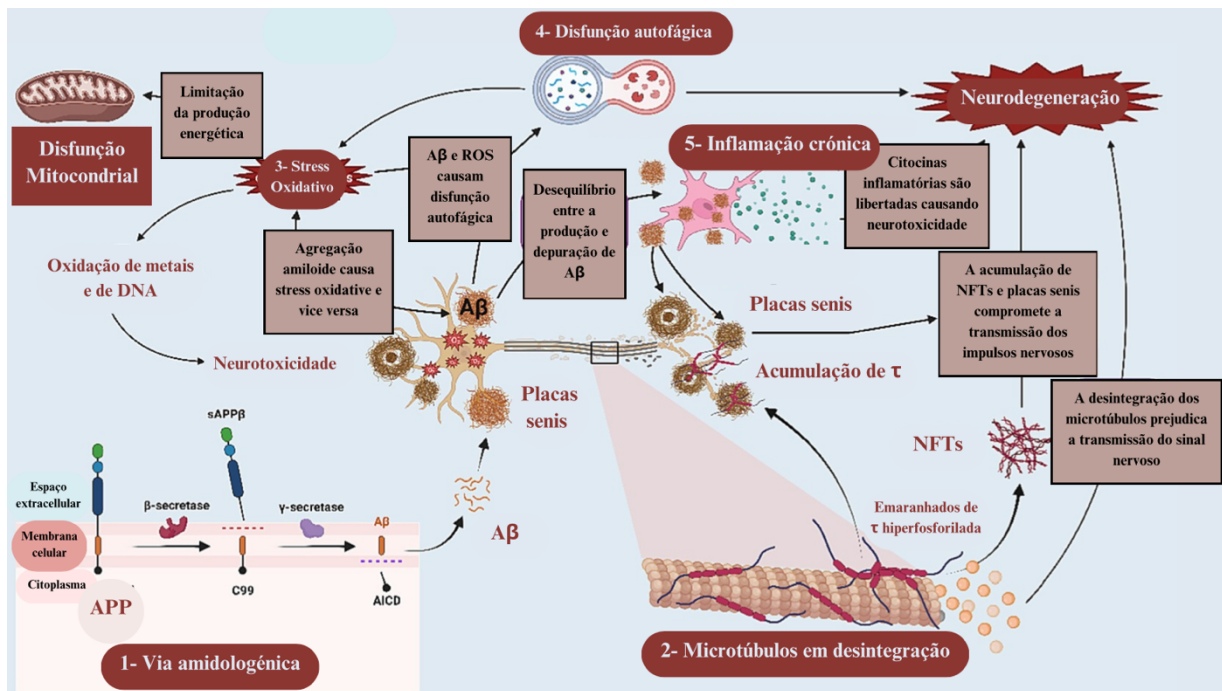
Ao longo dos anos, os investigadores identificaram muitas alterações no cérebro que podem interferir com a sinalização química e levar a problemas de pensamento e aprendizagem, que surgem por exemplo como consequência da DA (5).

A acumulação do fragmento de proteína $A\beta$ em aglomerados (placas senis) no exterior dos neurónios e a acumulação de uma forma anormal da proteína τ (NFTs) no interior dos neurónios são duas das várias alterações cerebrais associadas à DA (**Figura 2.2**). A acumulação $A\beta$ e τ é seguida de danos e destruição dos neurónios (denominada de neurodegeneração) e de outras células cerebrais (17,31).

A neurodegeneração, juntamente com a acumulação de $A\beta$ e τ , é uma característica fundamental da DA. Pensa-se então que a presença das proteínas tóxicas $A\beta$ e τ ativa as células do sistema imunitário no cérebro, chamadas de microglia. A microglia tenta eliminar as proteínas tóxicas e os resíduos das células mortas, porém a inflamação crónica pode instalar-se quando a microglia não consegue dar conta de tudo o que tem de ser eliminado, acabando por estimular ainda mais a neurodegeneração (**Figura 2.2**) (18).

Além disso o stress oxidativo desempenha um importante papel na patologia da DA uma vez que leva à disfunção mitocondrial com formação de espécies reativas de azoto e oxigénio (ROS e RNS). Estas espécies são responsáveis por causar danos significativos em componentes celulares importantes, como o ADN, proteínas, membranas celulares, conduzindo, em última análise, à disfunção e morte celulares (**Figura 2.2**) (31).

Outra alteração cerebral associada à DA é a atrofia cerebral (diminuição do volume cerebral) resultante da neurodegeneração e de outros fatores. Embora algum grau de atrofia cerebral seja comum na idade avançada, mesmo em pessoas cognitivamente saudáveis, a atrofia é acelerada em pessoas com demência de Alzheimer. A função cerebral normal é ainda mais comprometida pela diminuição da capacidade do cérebro para metabolizar a glicose, o seu principal combustível (32).



Legenda: APP – proteína precursora amiloide; sAPP α - fragmentos solúveis de APP; ROS – espécies reativas de oxigênio; NFTs - Emaranhados neurofibrilares; A β - Beta-amilóide

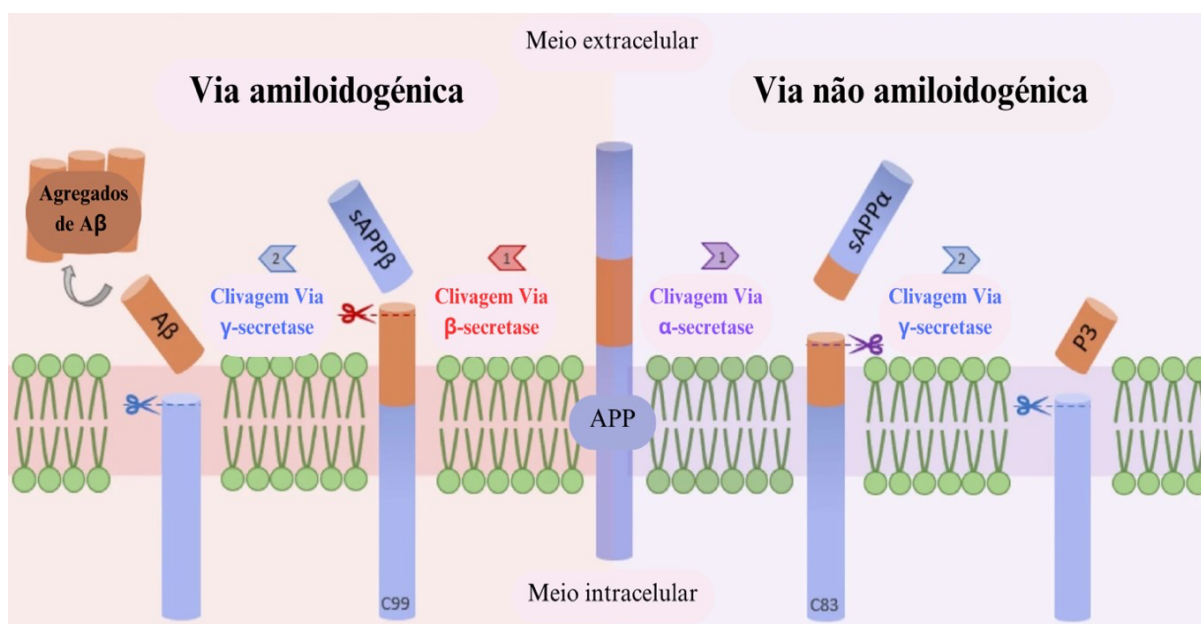
Figura 2.2: Diferentes mecanismos envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer: 1 - clivagem anormal da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas β e γ -secretase, resultando na acumulação de placas betaamiloides tanto dentro quanto fora das células; 2- desintegração dos microtúbulos e a formação de emaranhados neurofibrilares que ocorrem devido à hiperfosforilação da proteína tau; 3- o stress oxidativo causa disfunção mitocondrial, toxicidade por metais e danos oxidativos ao DNA que contribuem para neurotoxicidade; 4- o comprometimento da autofagia, relacionado ao stress oxidativo, agrava a situação; 5- a ativação excessiva da micróglia e a libertação de mediadores pró-inflamatórios a longo prazo contribuem para a neurodegeneração; Esses mecanismos interagem entre si, culminando na morte neuronal progressiva e no desenvolvimento dos sintomas de demência característicos da doença de Alzheimer. Adaptado de (31)

É importante referir que as alterações fisiopatológicas da DA ocorrem muito antes do aparecimento real dos sintomas (2).

2.2.1. Cascata Amiloide

A hipótese amiloide tem sido um pilar na compreensão da DA há décadas, sugerindo uma forte correlação entre a deposição anormal de placas $A\beta$ no sistema nervoso central (SNC) e a demência. Esta hipótese ganhou destaque ao observar que essas placas $A\beta$, chamadas de placas senis, são comuns em cérebros com Alzheimer, particularmente na sua forma hereditária (9). No entanto, a presença de placas senis também em cérebros normais e saudáveis de idosos levantou dúvidas sobre a sua responsabilidade direta na patogênese da DA (9). Por conseguinte, nos últimos anos, foram propostas hipóteses alternativas para a forma não hereditária da DA (9).

Segundo a hipótese amiloide, a deposição anormal de placas $A\beta$ deriva de um desequilíbrio entre a sua produção e depuração, que leva consequentemente à sua acumulação na forma de placas senis insolúveis (33). $A\beta$ deriva da proteólise enzimática da proteína precursora amiloide (APP), uma glicoproteína de membrana integral do tipo I que sofre clivagem proteolítica por duas vias diferentes: a via amiloidogénica ou a via não amiloidogénica (**Figura 2.3**) (34,35). Apesar de coexistirem em equilíbrio, num estado não patogénico de um indivíduo “normal”, a via não amiloidogénica é preferencialmente favorecida, enquanto num estado patogénico a via mais induzida é a amiloidogénica (33).



Legenda: APP – proteína precursora amiloide; sAPP α – fragmentos solúveis de APP não patogénicos; sAPP β – fragmentos solúveis de APP patogénicos; $A\beta$ – Beta-amiloide

Figura 2.3: Cascata amiloide – Via amiloidogénica e não amiloidogénica. Adaptado de (35)

Na via não amiloidogénica, a APP é clivada por α -secretases (metaloproteases A 9, 10 e 17), produzindo fragmentos solúveis (sAPP α) e não patogénicos (**Figura 2.3**) (18,35). A presença de sAPP α associa-se à sinalização sináptica normal e à plasticidade sináptica adequada, aprendizagem, memória, comportamento emocional e sobrevivência neuronal (18). Além disso, o processamento sequencial liberta o domínio intracelular da APP, que se transloca para os núcleos e facilita a sinalização nuclear e as vias de expressão e regulação génica (18,34).

Já na via amiloidogénica, a clivagem é feita por uma β -secretase e uma γ -secretase resultando em fragmentos A β insolúveis e neurotóxicos, que se agregam formando as placas características da DA (**Figura 2.3**) (34,35). A β -secretase, especificamente a BACE1 (*Betasite APP cleaving enzyme 1*), é uma aspartil protéase que cliva a APP, gerando fragmentos que são posteriormente processados pela γ -secretase, um complexo de quatro enzimas composto por presenilina (PSEN1 e PSEN2), nicastrina, Aph1 (*anterior pharynx-defective 1*) e PEN-2 (*presenilin enhancer-2*), sendo as presenilinas 1 e 2 as suas principais componentes (18,36). A clivagem por este complexo produz polímeros de A β de vários tamanhos (40, 42, 43, 45, 46, 48, 49 e 51 aminoácidos) dependendo do local de clivagem, sendo os peptídeos A β 40 e A β 42 os mais relevantes para a formação das placas senis e da neurotoxicidade por elas induzida (9). A β 40 é abundante e menos neurotóxico que A β 42, que é menos abundante, altamente insolúvel, gravemente neurotóxico e mais propenso à agregação, atuando como uma fração de construção tóxica da montagem das placas senis (9,18).

Os peptídeos A β podem existir em várias formas, incluindo monómeros, oligómeros de baixo peso molecular (LMW)² e de alto peso molecular (HMW)³ e fibrilhas amiloides de grandes dimensões (**Figura 2.4**) (34,37). Estudos mostram que as formas predominantes de A β no LCR de doentes com DA são os HMW. No entanto em determinadas condições, onde os níveis de HMW são abundantes, eles dissociam-se em espécies LMW, e estes oligómeros de baixo peso molecular são significativamente mais bioactivos nas sinapses e na microglia do que as espécies HMW das quais derivam, causando uma maior neurotoxicidade (38).

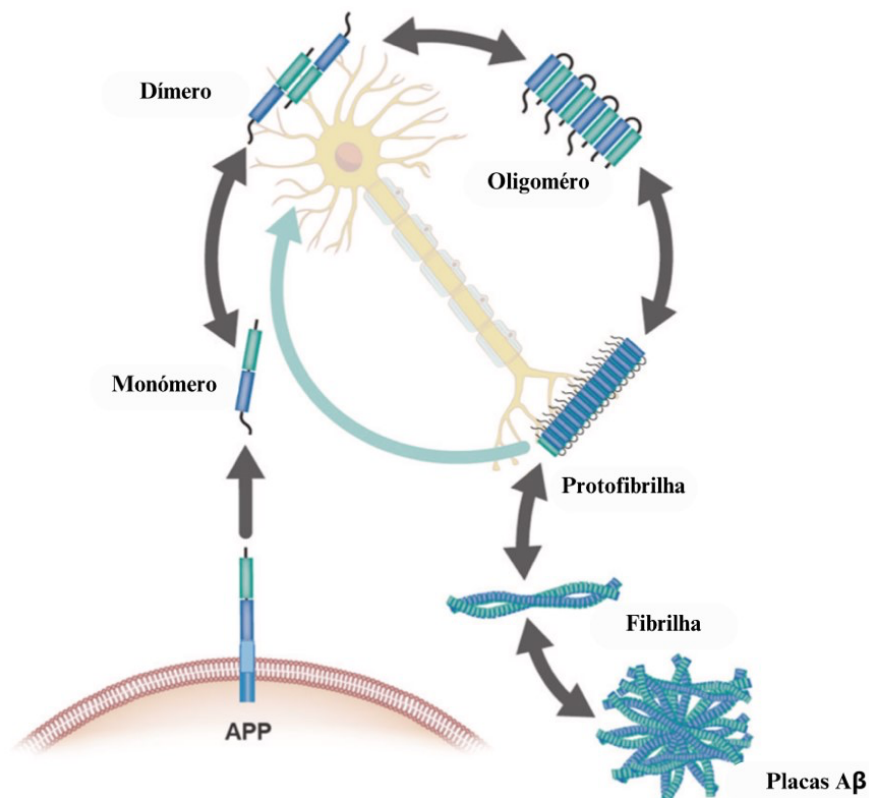
A hipótese amiloide propõe que a acumulação de A β , particularmente de A β 42, promove neurotoxicidade, induzindo a formação de fibrilas amiloides que desencadeiam uma cascata de eventos patológicos. Isso inclui a indução da hiperfosforilação de τ , danos axonais, perda de sinapses e morte celular (18). Outros danos que resultam dessa acumulação são a interrupção

² Do inglês, *LMW – Low molecular weight*

³ Do inglês, *HMW – High molecular weight*

da homeostase do cálcio, aumento do stress oxidativo mitocondrial, o bloqueio de canais iónicos, redução do metabolismo energético e comprometimento da regulação da glicose, efeitos estes responsáveis por causar a morte das células neuronais (18).

Fatores de risco genéticos, como mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2, afetam o metabolismo de A β , podendo acelerar a acumulação de peptídeos A β e a progressão da neurodegeneração. A hipótese amiloide sugere que a degradação de A β , derivada da APP pelas β - e γ -secretases, é diminuída pela idade ou por condições patológicas, o que leva à acumulação de peptídeos A β (A β 40 e A β 42) (9,18,34).



Legenda: APP – proteína precursora amiloide; A β - Beta-amiloide

Figura 2.4: Formação das placas senis (aglomerados de A β). Adaptado de (38)

Além do aumento na produção de peptídeos A β , a diminuição na remoção de A β do cérebro também contribui para a formação de placas amiloides, podendo resultar em alterações patológicas na DA. Isso ocorre devido à menor presença de enzimas como a neprilisina, a enzima de degradação da insulina, plasmína, a enzima conversora de endotelina (ECE), a enzima conversora de angiotensina (ECA) e a metaloproteinase 9, que são essenciais para a degradação das placas amiloides (39).

Além disso, a A β desempenha um papel importante na neurotoxicidade e na função neural, pelo que a acumulação de placas mais densas no hipocampo, na amígdala e no córtex cerebral pode causar a estimulação dos astrócitos e da microglia (9). A presença de placas senis é reconhecida pelo cérebro como material estranho, ativando a microglia e desencadeando uma resposta inflamatória. A liberação excessiva de citocinas inflamatórias contribui para a morte celular e a neurodegeneração (36). Este processo inflamatório é um componente crítico da patogênese da DA, exacerbando os efeitos tóxicos dos peptídeos A β (18).

Em mitocôndrias, os péptidos A β reagem com proteínas prejudicando a fosforilação oxidativa e aumentando as espécies reativas de oxigênio (ROS) que danificam a membrana neuronal (34).

Embora a hipótese amiloide seja amplamente aceita, especialmente para a forma hereditária da DA, tem sido alvo de grande controvérsia. Estudos indicam que medicamentos que inibem a formação das placas não conseguem reverter ou interromper o declínio cognitivo, sugerindo que a hipótese pode estar incorreta ou que o cérebro se torna refratário ao tratamento. Assim, há um crescente interesse em terapias que visem outros alvos, como proteínas τ , inflamação e stress oxidativo (9).

2.2.2. Hiperfosforilação de τ

As proteínas τ são proteínas neuronais associadas aos microtúbulos axonais que desempenham um papel crucial na sua estabilidade e regulação (**Figura 2.5**) Elas possuem um domínio de ligação aos microtúbulos que é essencial para a polimerização e a manutenção da estrutura dos mesmos, contribuindo para a integridade do citoesqueleto neuronal, promovendo a estabilidade e facilitando o transporte axonal e a transmissão sináptica (9,34).

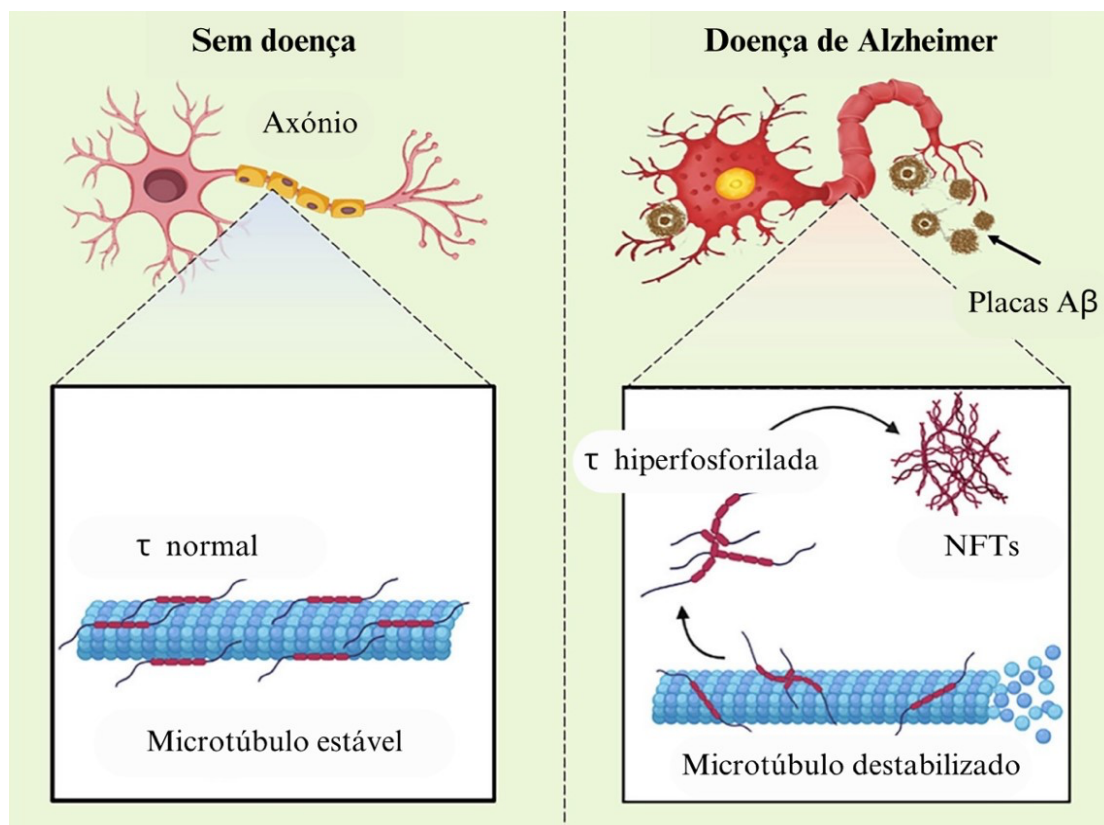
A ligação da τ aos microtúbulos é regulada por modificações pós-traducionais, principalmente fosforilação (40). A proteína τ é fosforilada em três posições diferentes: treonina, serina e o resíduo de aminoácido adjacente à prolina. Ligando-se aos microtúbulos nesses resíduos (2,40).

A τ é uma proteína intrinsecamente desordenada e altamente solúvel que pode aparecer em seis isoformas diferentes no SNC humano. A adição de um único grupo fosfato à molécula adiciona uma carga líquida de -1 à proteína, e o aumento de locais fosforilados em τ induz grandes efeitos de carga local que podem alterar as interações moleculares e a conformação da proteína (40).

No entanto, quando a τ é hiperfosforilada, ocorrem mudanças significativas na sua função e estrutura (34). São cerca de 80 os locais de fosforilação na proteína τ , sendo que a hiperfosforilação da proteína normalmente ocorre nas posições T231, S235 e S265 (**Figura 2.6**) (2).

É um processo regulado por diversas enzimas, como a glicogénio sintase cinase-3 β (GSK-3 β), a cinase-5 dependente da ciclina (CDK5), a cinase ativada por mitogénio (MAPK) e a proteína fosfatase 2A (PP2A) entre outras, que modificam os resíduos de serina e treonina da proteína τ (34).

A atividade irregular de CDK-5 na DA causa hiperfosforilação da τ , perda de espinhos dendríticos e deterioração da plasticidade sináptica (34). A GSK-3 β também desempenha um importante papel nas alterações patológicas da proteína τ na DA e dados obtidos em humanos mostram o aumento da ativação da GSK-3 β na DA em estágio inicial, enquanto uma inibição consistente foi observada na DA tardia, sugerindo que a fosforilação da τ mediada por GSK-3 β está entre os eventos mais precoces durante a progressão da patologia (34).



Legenda: NFTs - Emaranhados neurofibrilares; A β - Beta-amiloide

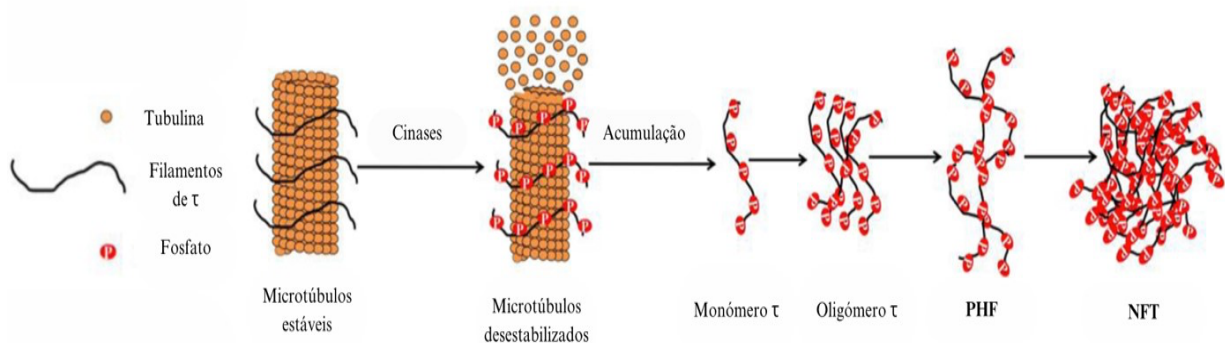
Figura 2.5: Diferenças entre os neurónios na doença de Alzheimer e numa situação sem doença. Adaptado de (43)

Estudos mostram que a τ agregada e solúvel de cérebros com DA são reativas a anticorpos que detetam τ fosforilada (41), e a anticorpos reativos para τ não fosforilada após digestão com fosfatase alcalina, concluindo-se que a hiperfosforilação da τ está associada à agregação e toxicidade da τ (42).

A hiperfosforilação reduz a afinidade das proteínas τ pelos microtúbulos, levando à dissociação e destabilização dos microtúbulos. Além disso, a acumulação das proteínas τ contribui para a formação de NFTs, uma das características neuropatológicas da DA (**Figura 2.5**) (2,36,43).

A hiperfosforilação de τ leva à sua oligomerização. O microtúbulo fica instável devido à dissociação das subunidades tubulares, que se desfazem e depois se convertem em grandes pedaços de filamentos τ , que se agregam e sofrem torção em torno uns dos outros para formar filamentos helicoidais emparelhados (PHF) e posteriormente NFTs (**Figura 2.6**) (18,44).

Esses NFTs são filamentos retos e altamente insolúveis que, ao se acumular no citoplasma neuronal e nas sinapses, comprometem a estrutura do citoesqueleto neuronal e interferem nas funções celulares vitais, levando à perda anormal de comunicação entre os neurónios e do processamento de sinais nervosos e, finalmente, à apoptose (18). A acumulação de NFTs está associada à degeneração neuronal progressiva, característica da DA (9,18).



Legenda: PHF - filamentos helicoidais emparelhados ; NFT - Emaranhados neurofibrilares

Figura 2.6: Formação de Emaranhados neurofibrilares (NFTs). A hiperfosforilação irregular das proteínas tau leva a uma série de eventos que culminam na formação de emaranhados neurofibrilares. Inicialmente, essa hiperfosforilação causa um aumento na destabilização dos microtúbulos. Como resultado, formam-se monômeros de tau insolúveis no citoplasma que ao juntar-se formam oligômeros. Os oligômeros acumulam-se e formam filamentos helicoidais emparelhados. (PHF), que se entrelaça e agregam, dando origem aos emaranhados neurofibrilares. Todo esse processo contribui para a destabilização da estrutura celular e está associado à progressão da doença de Alzheimer. Adaptado de (44).

Além disso, a deposição de NFTs no citosol afeta tanto a função celular normal, como a transmissão sináptica, o transporte axonal, a transdução de sinais e pode levar à degeneração gradual da célula. A razão subjacente ao fenómeno de hiperfosforilação da τ pode ser atribuída a mutações nos genes da τ ou à desregulação das cinases e fosfatases que catalisam o processo de fosforilação (45).

2.2.3. Perda Sináptica

A DA é caracterizada por uma série de alterações neuropatológicas que afetam profundamente o funcionamento sináptico e contribuem para a deterioração cognitiva observada nos estágios iniciais da doença. Uma lesão sináptica significativa no neocórtex e no sistema límbico está entre as manifestações precoces da DA, comprometendo diretamente a memória. Essa lesão sináptica envolve múltiplos mecanismos, incluindo defeitos no transporte axonal, danos mitocondriais, stress oxidativo e acúmulo de proteínas patogénicas como $A\beta$ e τ nos locais sinápticos. Tais processos culminam na perda de espinhas dendríticas, terminais pré-sinápticos e distrofia axonal, exacerbando a progressão da doença (46).

Além disso, a degeneração dos neurónios noradrenérgicos no *locus coeruleus* é outra característica associada ao déficite cognitivo na DA (47). Esses neurónios desempenham um papel crucial na modulação da plasticidade sináptica através da sua influência nos astrócitos, cuja ativação está ligada à melhoria da plasticidade sináptica, aprendizagem e memória. A disfunção noradrenérgica contribui para a deterioração cognitiva pela perda de neurotransmissores essenciais (36).

Além dos neurónios noradrenérgicos, a serotonina também desempenha um papel fundamental na patogénese da DA. A perda de neurónios serotoninérgicos no tronco cerebral e a diminuição dos níveis de serotonina estão associadas à disfunção da via serotoninérgica cortical, que é essencial para a modulação da plasticidade cortical e a formação da memória (48). Essas alterações neuronais contribuem diretamente para os déficits de memória observados em doentes com DA (36).

2.2.4. Neuroinflamação

A neuroinflamação desempenha um papel crucial na patogénese da DA, influenciando diretamente a progressão e a gravidade da doença devido principalmente a uma elevada expressão de mediadores inflamatórios, observada em torno de placas $A\beta$ e NFTs (36).

Com o progresso da investigação sobre a DA, foi feita uma adenda à hipótese da cascata amiloide que aponta a neuroinflamação como o elo causal entre a deposição de amiloide, a patologia da τ e a neurodegenerescência (49,50). A sustentação para esta assunção provém de modelos de tecidos humanos e de ratinhos, nos quais se observou a existência de microglia ativada em torno do amiloide (49,51). Utilizando o ligando da proteína translocadora microglial (TSPO) como marcador da ativação microglial, estudos longitudinais *in vivo* em doentes com DA ou que apresentam suspeita de DA, demonstraram que a ativação microglial se correlaciona com a carga amiloide (49,52). Parece haver um aumento da ativação microglial no início da DA que se mantém, mesmo que a carga da placa diminua, o que sugere uma ativação crónica da microglia (49,53). A investigação tem demonstrado uma forte ligação entre a atividade microglial e a neurodegeneração em várias doenças neurodegenerativas (49).

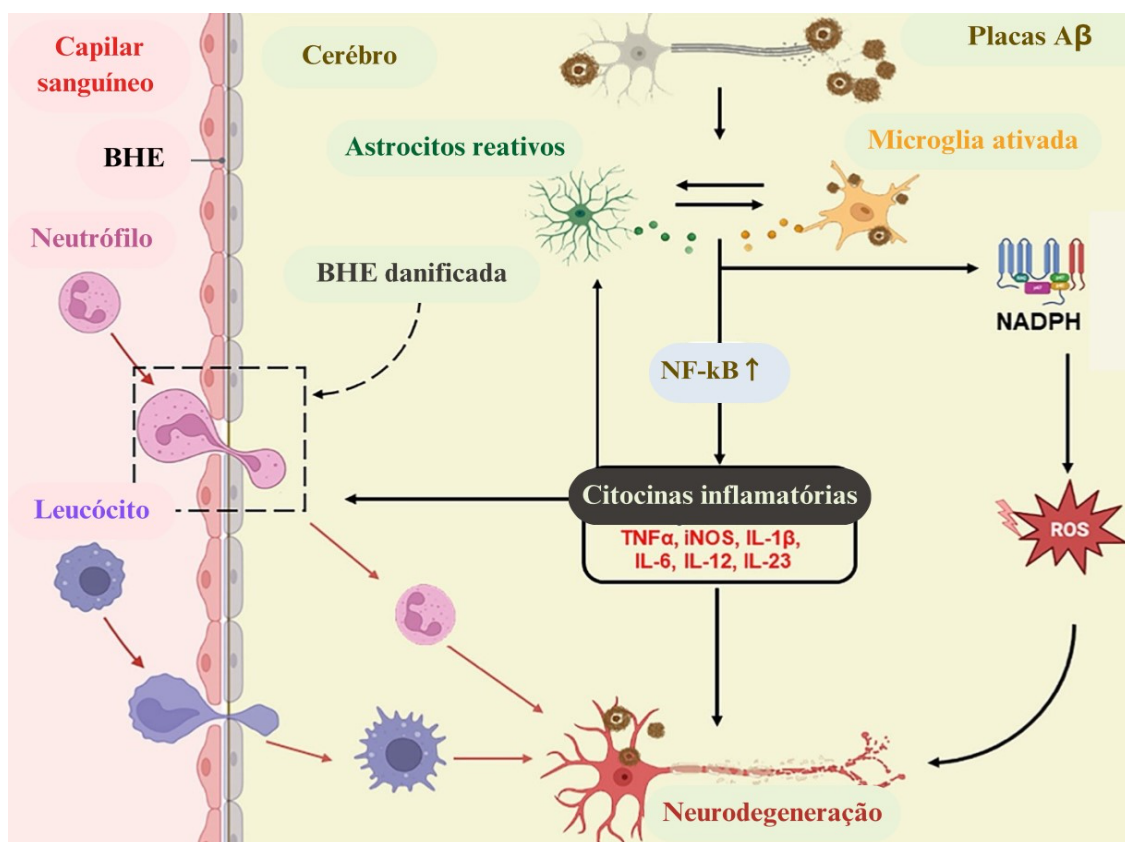
Inicialmente, a inflamação aguda exerce um papel protetor ao defender contra lesões cerebrais, como o acúmulo de placas $A\beta$ (36,54). No entanto, a ativação persistente da microglia, principal célula imune do cérebro, impede a remoção eficaz das placas, enquanto mantém a capacidade de libertar mediadores pró-inflamatórios, como as quimiocinas CCL1 (*CC motif chemokine ligand 1*), CCL5 (*C-C motif chemokine ligand 5*) e CXCL1 (*C-X-C motif chemokine ligand 1*), as interleucinas (IL) 1β , IL-6, IL-18, o fator de necrose tumoral (TNF), as prostaglandinas, o monóxido de azoto (NO) e as ROS (55). Isso resulta num desequilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias, exacerbando a resposta inflamatória no cérebro (36,54).

As células da microglia são células imunes inatas no SNC, de linhagem mieloide, que reconhecem patógenos, restos celulares e proteínas anormais (como $A\beta$) em resposta a estímulos patológicos, e induzem uma resposta imune. Em condições normais, a microglia é neuroprotetora, atuando na fagocitose e na libertação de neurotrofinas para manter um ambiente cerebral saudável. As células ativadas internalizam os agentes patogénicos por pinocitose, fagocitose ou endocitose mediada por recetores e procedem à eliminação dos mesmos por vias endocíticas ou ativando genes envolvidos no processo neuroinflamatório, como os recetores de quimiocina e interferões (55).

Os depósitos de $A\beta$ ativam vários recetores do tipo *Toll* (TLR2, TLR4, TLR6) e os seus co-recetores (CD36, CD14, CD47) na superfície da microglia, desencadeando a libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL- 1β e IL-18 (36). Essas citocinas não apenas perturbam a depuração de $A\beta$ por parte da microglia, mas também afetam as espinhas dendríticas e

aumentam a fosforilação da τ , intensificando a formação de placas de $A\beta$ além de induzirem a expressão de APP (36,56).

A microglia desempenha um papel duplo na DA, na medida em que por um lado é responsável pela eliminação de placas de $A\beta$ em estágios iniciais, mas por outro, a sua ativação prolongada e a produção contínua de mediadores inflamatórios podem levar à progressão da doença (**Figura 2.7**) (18). A mutação no gene TREM2, um recetor crítico para a fagocitose de detritos neuronais, está associada a um comprometimento significativo na depuração de $A\beta$ pela microglia, exacerbando a acumulação de placas e a neurodegeneração na DA (18).



Legenda: BHE – barreira hematoencefálica; ROS – espécies reativas de oxigênio; NADPH - fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina; $A\beta$ – Beta-amiloide; NF- κ B - via do fator nuclear kappa B; TNF- fator de necrose tumoral α ; IL – interleucina; iNOS – síntese indutível de óxido nítrico.

Figura 2.7: Mecanismos celulares e moleculares da neuroinflamação na doença de Alzheimer. Quando a microglia não consegue eliminar eficientemente os agregados $A\beta$ através da fagocitose, ocorre a acumulação dessas proteínas no cérebro. Os agregados $A\beta$ ligam-se aos recetores específicos na superfície da micróglia, ativando vias de transcrição que levam à produção de citocinas inflamatórias. Essas citocinas, por sua vez, ativam os astrócitos contribuindo para os danos neuronais. Além disso, a interação entre $A\beta$ e micróglia estimula a produção de espécies reativas de oxigênio, aumentando a neurotoxicidade. De forma similar, os agregados $A\beta$ também ativam recetores dos astrócitos, desencadeando a produção de mais citocinas inflamatórias. Todo esse processo inflamatório perturba a comunicação normal entre neurónios, astrócitos e micróglia, desequilibrando a homeostasia cerebral e, por fim, promovendo a morte neuronal. Além disso, a danificação da barreira hematoencefálica leva a passagem de células imunitárias sanguíneas para o cérebro que provoca mais neurodegeneração. Adaptado de (43).

Além do papel direto da microglia, outras células do SNC, como neurónios, células gliais (astrócitos) e células endoteliais, contribuem para a neuroinflamação na DA (**Figura 2.7**) (2).

Mecanismos como a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) permitem a entrada de citocinas inflamatórias no cérebro, exacerbando a resposta imune local. A presença de moléculas protetoras como a fractalquina (FKN), a defesa do complemento 59 (CD59) e o cluster of differentiation-200 (CD200) em neurónios tenta modular essa resposta inflamatória, mas o seu efeito é frequentemente superado pela produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias pelas células endoteliais e outras células residentes no cérebro, como são exemplo os astrócitos (2,36).

A fractalquina (CX3CL1; FKN) é expressa predominantemente nos neurónios, e o seu recetor (CX3CR1) é expresso apenas na microglia. A sinalização por FKN reduz a expressão de genes pró-inflamatórios na microglia estimulada (49).

O CD200 é uma glicoproteína transmembranar do tipo I com um domínio da superfamília das imunoglobulinas. O recetor do CD200 é expresso em células da linhagem mieloide, nomeadamente microglia, macrófagos e células dendríticas, e também em astrócitos e oligodendrócitos. O CD200 reduz a sinalização pró-inflamatória e a diminuição da sua expressão está simultaneamente associada a um aumento da ativação da microglia (57).

A CD59 é uma proteína de superfície celular acoplada a glicofosfoinositol (GPI) que impede a montagem do complexo de ataque à membrana do complemento (MAC) (58). Na DA, défices de CD59 ligado à membrana foram sugeridos como estando relacionados com o aumento da vulnerabilidade dos neurónios ao ataque do complemento (59). No entanto, os presentes resultados corroboram os dados recentes que sugerem que o cérebro da DA pode desencadear uma série de respostas inflamatórias e desregular certas moléculas de defesa, incluindo o CD59, que não só ativam a microglia e os astrócitos, como também comprometem a integridade dos neurónios, conduzindo, em última análise, à perda neuronal (58).

Outro mecanismo inflamatório que ocorre na DA é a a ativação da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B). A ativação do NF- κ B, um regulador da inflamação, induz a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Na DA, a neuroinflamação crónica mediada por estas citocinas pode contribuir para a disfunção neuronal e para a morte (**Figura 2.7**) (60).

Vários mecanismos contribuem para a ativação do NF- κ B:

1. Os peptídeos A β podem ativar diretamente o NF- κ B nos neurónios e nas células da glia. Estudos demonstraram que o A β pode desencadear a ativação do NF- κ B através da interação com recetores de superfície celular como o RAGE (do inglês, Recetor for Advanced Glycation End Products) (35);
2. O stress oxidativo, uma característica da DA, pode levar à ativação do NF- κ B. As espécies reativas de oxigénio (ROS) podem atuar como segundos mensageiros na via de sinalização do NF- κ B (61);
3. As citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-1 β , que estão elevadas nos cérebros com DA, podem ativar ainda mais o NF- κ B, criando um círculo de inflamação que se autoperpetua (62).

Uma vez ativado, o NF- κ B induz a expressão de vários genes pró-inflamatórios, incluindo citocinas:

- **IL-1 β :** Esta citocina é significativamente regulada de forma positiva na DA e pode estimular o processamento amiloidogénico da APP, aumentando potencialmente a produção de A β (62);
- **TNF- α :** São encontrados níveis elevados de TNF- α no soro e no líquido cefalorraquidiano de doentes com DA. Pode induzir morte neuronal e contribuir para a disfunção sináptica (63);
- **IL-6:** Esta citocina está aumentada nos cérebros com DA e pode promover neuroinflamação. Foi demonstrado que aumenta a síntese de APP e contribui potencialmente para a hiperfosforilação da τ (64).

A ativação crónica do NF- κ B e a subsequente produção de citocinas na DA leva a vários efeitos prejudiciais:

1. **Morte neuronal:** A ativação sustentada do NF- κ B pode levar à apoptose neuronal através de vários mecanismos, incluindo o aumento do stress oxidativo e a disfunção mitocondrial (65);
2. **Disfunção sináptica:** As citocinas pró-inflamatórias podem prejudicar a plasticidade sináptica e contribuir para o declínio cognitivo na DA (35);

3. **Rutura da BHE:** A ativação do NF- κ B nas células endoteliais pode levar a um aumento da permeabilidade da BHE, permitindo potencialmente a infiltração de células imunes periféricas e exacerbando a neuroinflamação (65,66);
4. **Ativação glial:** a ativação do NF- κ B na microglia e nos astrócitos leva à sua ativação sustentada, contribuindo para a neuroinflamação crónica na DA. Inicialmente, a ativação da microglia pode reduzir a carga de A β através da fagocitose, mas a inflamação crónica leva à libertação de fatores neurotóxicos, causando a perda de sinapses e diminuição da cognição (65,66).

A compreensão da complexa interação entre a ativação do NF- κ B, a produção de citocinas e a patologia da DA é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas. A inibição do NF- κ B ou a modulação de citocinas específicas poderão potencialmente oferecer novos caminhos terapêuticos para o tratamento da DA (60).

Em resumo, a neuroinflamação na DA é um fenómeno complexo e multifacetado, influenciado por múltiplos mecanismos celulares e moleculares. Não é geralmente a causa, mas sim uma consequência da patologia ou dos fatores de risco da DA (56). Pode ser responsável pelo agravamento da condição patológica intensificando a acumulação de A β e τ . Assim, a inibição da inflamação pode ser um tratamento potencial para vários distúrbios neurológicos crónicos, como a DA (56). A compreensão desses processos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem modular a resposta inflamatória no cérebro e retardar a progressão dessa doença neurodegenerativa devastadora (56).

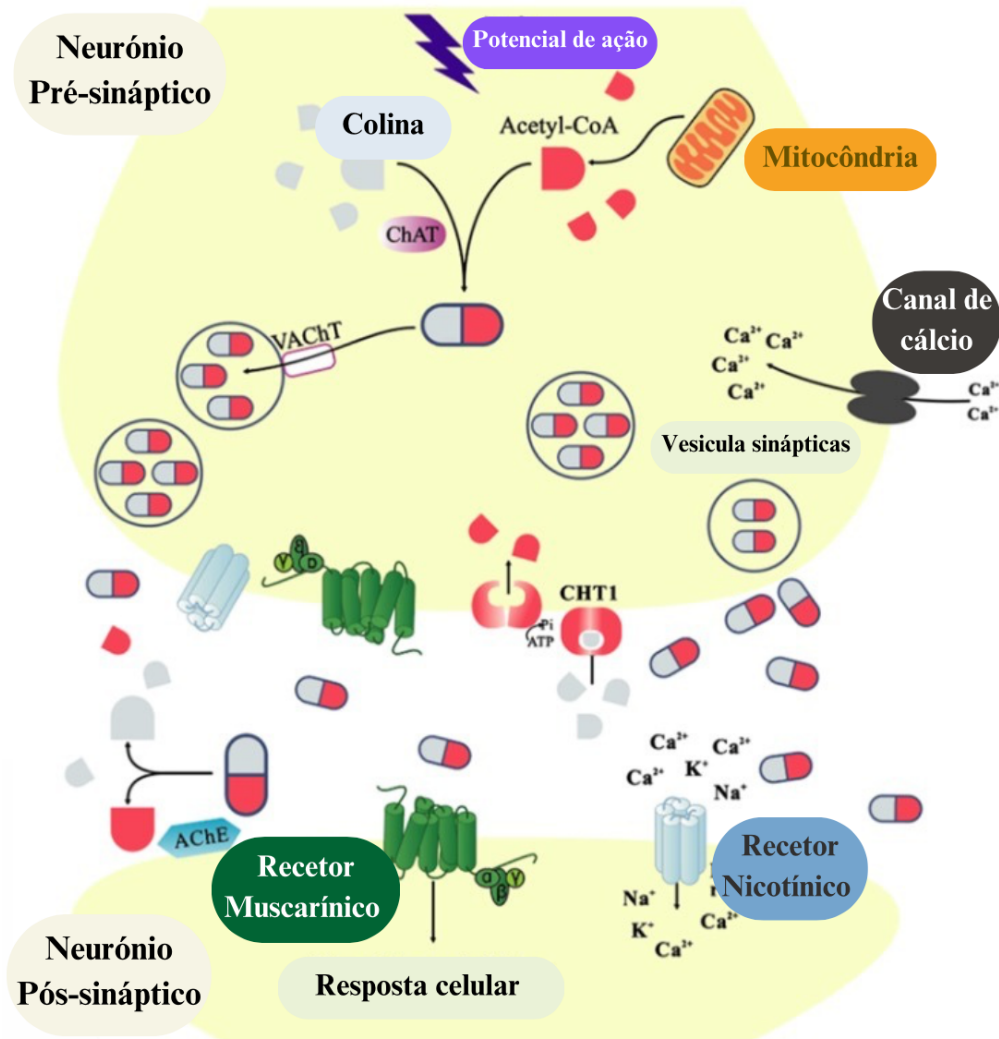
2.2.5. Neurotransmissão Colinérgica

O sistema colinérgico desempenha um papel essencial na função cognitiva, e a sua disfunção está intimamente relacionada com várias formas de demência, incluindo a DA (67). Neurónios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert são particularmente afetados na DA, mostrando deposição seletiva de placas de A β e NFTs, o que eventualmente leva à sua degeneração (68). Esse processo é exacerbado por eventos pró-inflamatórios no cérebro, que contribuem para a deterioração cognitiva (36).

A hipótese colinérgica da DA, proposta inicialmente na década de 1970, destaca a importância da acetilcolina (ACh) na função cognitiva. A ACh é sintetizada pelos neurónios colinérgicos a partir da colina e da molécula Acetil-Coenzima A (Acetil-CoA) por ação da enzima colina acetiltransferase (ChAT), e é transportada para as vesículas sinápticas pelo

transportador vesicular de acetilcolina (VAcHT). Em seguida, a ACh é libertada nas sinapses, onde se liga aos recetores muscarínicos ou nicotínicos localizados nas membranas pós-sinápticas, desencadeando uma resposta celular (**Figura 2.8**) (9,36,69).

A interação da ACh com os seus recetores específicos está envolvida em diversos processos fisiológicos fundamentais, incluindo a formação da memória, atenção, processamento de informações sensoriais, aprendizagem e outras funções cognitivas cruciais (9,36,69).



Legenda: ACh – acetilcolina; ChAT – colina acetiltransferase; VAcHT – transportador vesicular de acetilcolina; AChE – acetilcolinesterase; CHT1 – transportador de colina de alta afinidade; ATP – adenosina trifosfato.

Figura 2.8: Neurotransmissão colinérgica. A despolarização dos neurónios pré-sinápticos promove a secreção extracelular de acetilcolina (ACh) pela colina acetiltransferase (ChAT). Posteriormente ela é transferida para as vesículas sinápticas através do transportador vesicular de acetilcolina (VAcHT), libertando a acetilcolina para sinapse. Na sinapse a acetilcolina (ACh) liga-se aos recetores nicotínicos ou muscarínicos, conduzindo a respostas celulares. A acetilcolinesterase (AChE) hidrolisa rapidamente a acetilcolina na fenda sináptica, libertando acetato e colina, que são reabsorvidos pelo transportador de colina de alta afinidade (CHT1) para os neurónios colinérgicos pré-sinápticos. Adaptado de (69).

Estudos demonstraram que na DA, ocorre uma redução significativa na síntese, captação e liberação de ACh devido à degeneração dos neurónios colinérgicos e à interação prejudicial com A β (9). Estudos demonstraram que a perda sináptica colinérgica e a formação de fibrilas amilóides estão relacionadas com a neurotoxicidade dos oligómeros A β e com as interações entre a acetilcolinesterase (AChE) e o péptido A β (9). A AChE, uma enzima que degrada a ACh, também está aumentada na DA, exacerbando a depleção de ACh e a formação de placas de A β (9,36). A acetilcolinesterase (AChE) liga-se diretamente à presenilina-1 (PS1), uma enzima importante no processo de produção de A β , e aumenta a sua expressão, aumentando assim o nível de A β , o que acelera a disfunção cognitiva (69).

Além disso, alterações nos recetores nicotínicos e muscarínicos, localizados nos terminais colinérgicos pós-sinápticos, e o défice de neurotransmissão de aminoácidos excitatórios, em que a concentração de glutamato e a captação de D-aspartato estão significativamente reduzidas em muitas áreas corticais dos cérebros com DA, contribuem para a neurotoxicidade induzida por A β , comprometendo ainda mais a integridade sináptica e a função cognitiva (9).

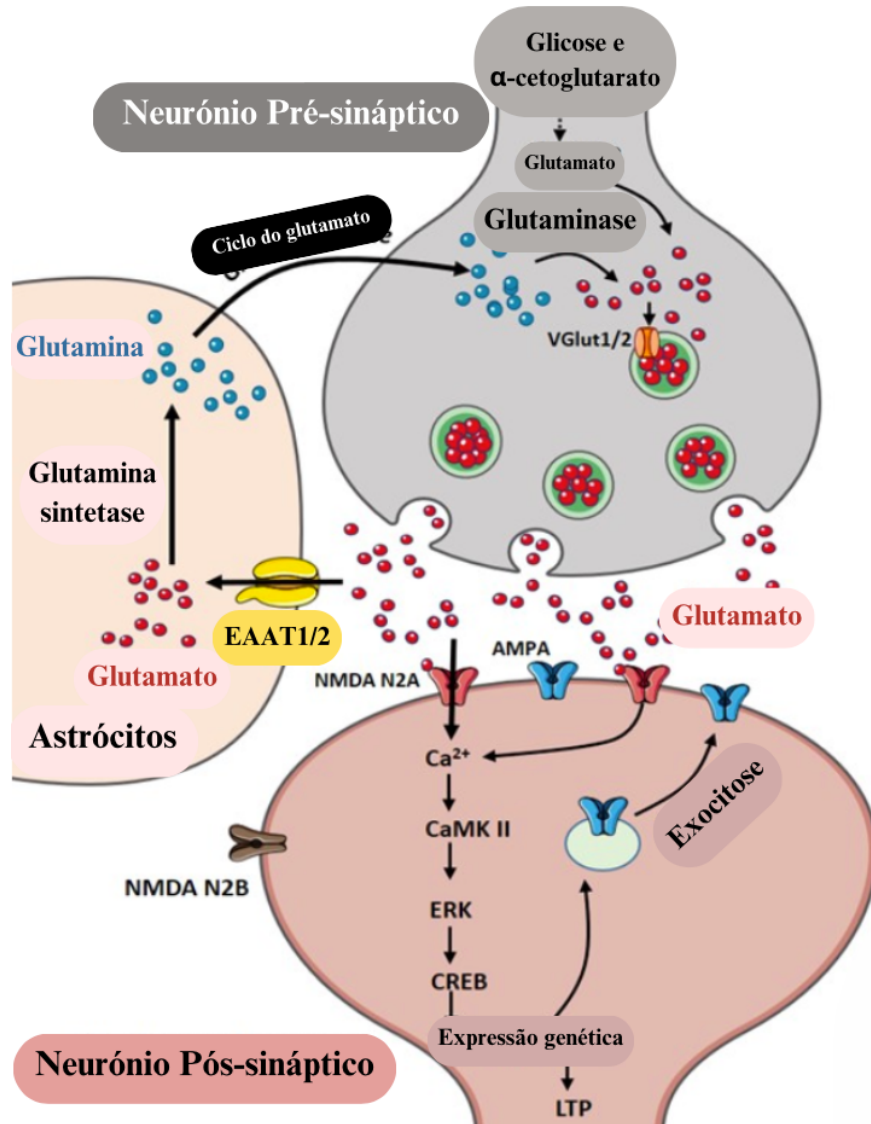
A abordagem terapêutica mais comum baseada na hipótese colinérgica envolve o uso de inibidores da AChE, como donepezilo, rivastigmina e galantamina, que procuram aumentar os níveis de ACh no cérebro e mitigar os sintomas da DA. Esses medicamentos são fundamentados na tentativa de restaurar parcialmente a função colinérgica comprometida na DA. Estratégias terapêuticas que visam preservar ou restaurar a função colinérgica continuam a ser uma área de intensa investigação para o tratamento da DA e outras formas de demência relacionadas (2).

2.2.6. Neurotransmissão Glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro, essencial para funções como memória, aprendizagem, cognição e atividade motora, além de servir como precursor tanto da glutatona, um importante antioxidante, como do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC (70,71).

O glutamato é um aminoácido não essencial, que não atravessa a BHE e é amplamente distribuído no SNC, produzido nos neurónios e células gliais a partir de glicose e acetoglutarato (**Figura 2.9**). Os terminais pré-sinápticos libertam glutamato, ativando recetores ionotrópicos presentes nos neurónios pós-sinápticos. Em condições normais, a ativação do N-metil-D-aspartato (NMDA) induz o aumento dos níveis de cálcio, favorecendo a indução da potenciação

a longo prazo (LTP) que irá estimular vias metabólicas essenciais para o bom funcionamento das células nervosas, como por exemplo a via MAPK/ERK (Proteína cinase ativada por mitogénio/cinases reguladas por sinais extracelulares) (34).



Legenda: NMDA – N-metil-d-aspartato; AMPA – ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico; EAAT1/2 – Transportadores de aminoácidos excitatórios 1/2; VGlut1/2 – transportadores vesiculares de glutamato 1/2; ERK – família de cinases reguladas por sinais extracelulares; CaMK II – proteína cinase relacionada com o sinal extracelular; CREB – proteína de ligação ao elemento de resposta à adenosina monofosfato cíclica; LTP –potenciação a longo prazo.

Figura 2.9: Neurotransmissão glutamatérgica. A partir dos precursores glicose e α -cetoglutarato o glutamato é produzido nos neurónios e nas células glia. Posteriormente ele é libertado para a sinapse pelos neurónios pré-sinápticos. Ele liga-se aos receptores pós-sinápticos N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA). A ativação do N-metil-d-aspartato (NMDA) NR2A provoca um aumento dos níveis de cálcio, um mensageiro secundário que estimula cascatas de sinalização intracelular que favorecem a indução da potenciação a longo prazo (LTP). O excesso de glutamato restante é absorvido pelos astrócitos através do EAAT2, convertendo-se em glutamina e glutamato pela glutamina sintetase e glutaminase, respetivamente (setas pretas). O glutamato sintetizado é transportado para as vesículas pelo VGlut1/2. Adaptado de (34).

A remoção eficiente do glutamato do espaço extracelular é crucial para evitar hiperestimulação. Após a ativação dos recetores pós-sinápticos, o excesso é absorvido pelos astrócitos através dos transportadores de aminoácidos excitatórios (EAAT1 e EAAT2), sendo convertido em glutamina pela glutamina sintetase. A glutamina, que não é neuroativa, é depois libertada no espaço extracelular e é convertida novamente em glutamato nos neurónios pré-sinápticos pela glutaminase. Esse glutamato é transportado para as vesículas pelo transportador VGlut1/2 (Transportadores vesiculares de glutamato 1/2). Posteriormente o glutamato será libertado novamente na sinapse (**Figura 2.9**) (34).

O glutamato, tem um papel fundamental na manutenção da plasticidade sináptica ao atuar nos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato) e AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil4-isoxazolepropiónico) (**Figura 2.9**). Um desequilíbrio no metabolismo do glutamato/glutamina pode provocar despolarização persistente dos neurónios, resultando em excitotoxicidade e lesões sinápticas (2,36). Os recetores AMPA são permeáveis a Na^+ e Ca^{2+} e produzem correntes excitatórias rápidas (71). Já os recetores NMDA são ativados pela ligação de glutamato, D-serina ou glicina e pela libertação do bloqueio de Mg^{2+} após a despolarização da membrana (ativação dependente de voltagem) (34). São permeáveis a Na^+ , K^+ e altamente permeáveis a Ca^{2+} , que atua como um mensageiro secundário para estimular cascatas de sinalização intracelular (34).

Embora os recetores NMDA (NMDARs) mantenham a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurónios, a ativação excessiva dos recetores NMDA leva à excitotoxicidade, neurodegeneração e morte celular (34). O aumento dos níveis de Ca^{2+} ativa enzimas catabolizantes e gera espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, causando colapso do citoesqueleto neuronal e degeneração da membrana (34).

A maioria dos NMDARs são compostos por duas subunidades GluN1 obrigatórias e duas subunidades GluN2, sendo a GluN2A e GluN2B predominantes no prosencéfalo. As subunidades GluN2 têm domínios citoplasmáticos C-terminais (CTDs) longos que se associam a moléculas de sinalização podendo levar a morte celular. O CTD da subunidade GluN2B (CTD2B) potencia a excitotoxicidade mais fortemente do que o de GluN2A (72).

A deposição de amiloide aumenta a ativação da enzima cinase Fyn⁴ para fosforilar a subunidade GluN2B dos NMDARs e, subsequentemente, reforçar a atividade dos NMDARs,

⁴ Fyn: enzima da família da proteína tirosina-cinases codificado pelo gene FYN

através da qual níveis excessivos e prejudiciais de íons de cálcio fluirão para os neurónios pós-sinápticos e prejudicarão as funções sinápticas (71).

Como já referido, distúrbios no ciclo glutamato/glutamina podem causar excitotoxicidade devido à ativação contínua dos recetores de glutamato, resultando num influxo de Ca^{2+} e morte celular por necrose e apoptose. A inativação dos EAAT1/2 ou da glutamina sintetase aumenta a concentração de glutamato na fenda sináptica, causando hiperestimulação (34). O EAAT2 é crucial para a homeostase do glutamato, e a sua disfunção está associada à toxicidade do glutamato e neuropatologia na DA (34,70). Inibidores seletivos do EAAT2, como o ácido diidrocaínico, prolongam as correntes sinápticas mediadas pelo recetor NMDA. Em doentes com DA, os níveis de proteína EAAT2 estão diminuídos e consequentemente as suas funções também (34).

Os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) da EAAT2 não estão diminuídos nos doentes com AD, porém o declínio dos níveis da proteína EAAT2 indicam a presença de perturbações no processo pós-transcricional (34).

Além disso, a presença de $\text{A}\beta$ 1-42 está relacionada a uma colocação incorreta dos transportadores EAAT2 nas células da glia, reduzindo a depuração do glutamato na fenda sináptica e aumentando a sua excitotoxicidade (34).

A perda da função EAAT2 também está associada a anormalidades na sinalização da insulina/proteína cinase B na DA (34). Além disso, o $\text{A}\beta$ induz a hipersensibilidade dos NMDARs e perturba o controlo regulador da atividade NMDA, agravando a excitotoxicidade (34).

2.2.7. Stress Oxidativo e Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial e o stress oxidativo são características patológicas na DA precoce (36). Evidências sugerem que a importância das mitocôndrias na DA está ligada à descoberta de um metabolismo reduzido de glicose e oxigénio no cérebro, indicando disfunção bioenergética e comprometimento mitocondrial (73).

A atividade reduzida de enzimas mitocondriais, especialmente do citocromo oxidase (complexo IV da cadeia respiratória), é observada em plaquetas de doentes com DA, implicando uma redução generalizada na atividade da cadeia transportadora de eletrões (73,74).

Além disso, é observada a acumulação de proteínas A β dentro das mitocôndrias em cérebros com DA (75). A APP e a A β afetam a função mitocondrial por interação direta e inibição da fosforilação oxidativa, estando associadas à membrana mitocondrial das regiões cerebrais afetadas pela doença (76). Em adição, proteínas A β podem ativar diretamente a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase, iniciando a síntese de radicais livres (5,36).

As mitocôndrias são a principal fonte de ROS. Uma cadeia transportadora de elétrons comprometida pode gerar ROS, que danificam o ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos e proteínas. A disfunção mitocondrial pode ser causada por deleções no ADN mitocondrial, que codifica subunidades das enzimas, e pela capacidade alterada de reparação de ADN em cérebros com DA (75).

Por outro lado, a hiperestimulação da GSK-3 β , em resultado do stress oxidativo, também pode alterar a permeabilidade das mitocôndrias, levando à superprodução de ROS (77). A GSK-3 β contribui para a produção de A β e para a morte neuronal mediada por A β ao aumentar a hiperfosforilação da proteína τ (18). Inibidores da GSK-3 β , como o lítio e a kenpaullona, previnem a expressão de GSK-3 β , diminuem a hiperfosforilação de τ e contribuem para a inibição da produção de A β (18). Esses inibidores, portanto, interferem indiretamente na formação de placas e emaranhados de A β , característicos da DA (18).

A fosforilação de τ também é afetada pela interação entre A β e CDK5, levando à clivagem de proteínas adjacentes e à formação de peptídeos menos solúveis e de meia-vida mais longa, que podem fosforilar proteínas distantes (18). A proteína τ acumulada compromete o transporte e distribuição de mitocôndrias nos neurónios, interferindo nos mecanismos de fusão e fissão mitocondrial (73).

Além disso, íons metálicos como o zinco e o cobre podem se ligar à placa A β , produzindo ROS, que causam alterações oxidativas no peptídeo A β , dificultando a sua remoção e provocando oxidação lipídica e proteica da membrana celular (36).

A peroxidação lipídica (LPO) é um processo desencadeado pelo stress oxidativo que afeta os ácidos gordos polinsaturados presentes nas membranas celulares (**Figura 2.10**) (78). Este processo leva a alterações significativas na integridade e permeabilidade das membranas (79). Durante a LPO, são formadas diversas moléculas reativas, sendo o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) um dos produtos mais abundantes e estudados (78). O HNE é derivado da oxidação de

ácidos gordos ômega-6, como o ácido linoleico, linolênico e araquidônico (78). É considerado um "segundo mensageiro" do stress oxidativo devido à sua alta reatividade e prevalência. Embora o HNE esteja presente em células e tecidos em condições normais, um aumento dos seus níveis estacionários é frequentemente utilizado como um marcador específico de stress oxidativo. A importância do HNE reside não apenas na sua formação como produto da LPO, mas também no seu papel como molécula sinalizadora capaz de modular diversos processos celulares em resposta ao stress oxidativo (79). O HNE libertado pelas membranas celulares em resposta à peroxidação lipídica, modifica a estrutura e função do EAAT2 e promove a formação de ROS, contribuindo igualmente para a neurodegeneração (34).

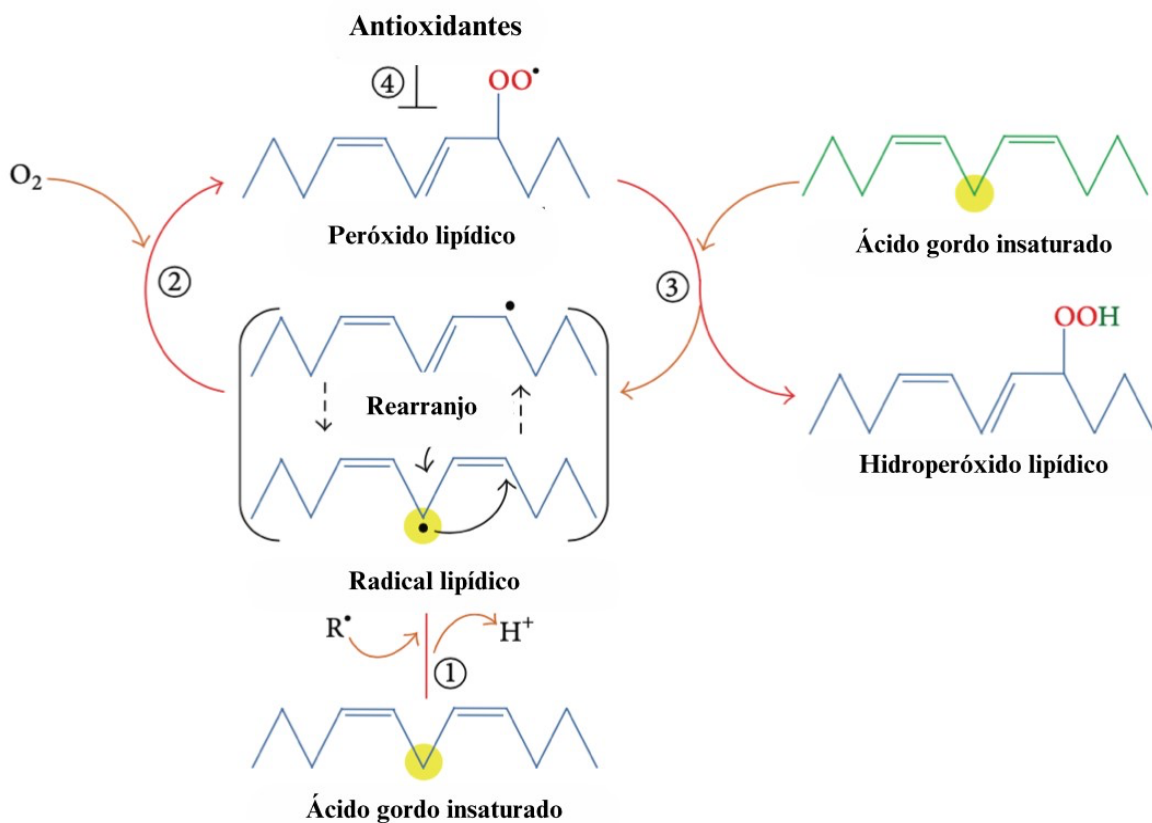


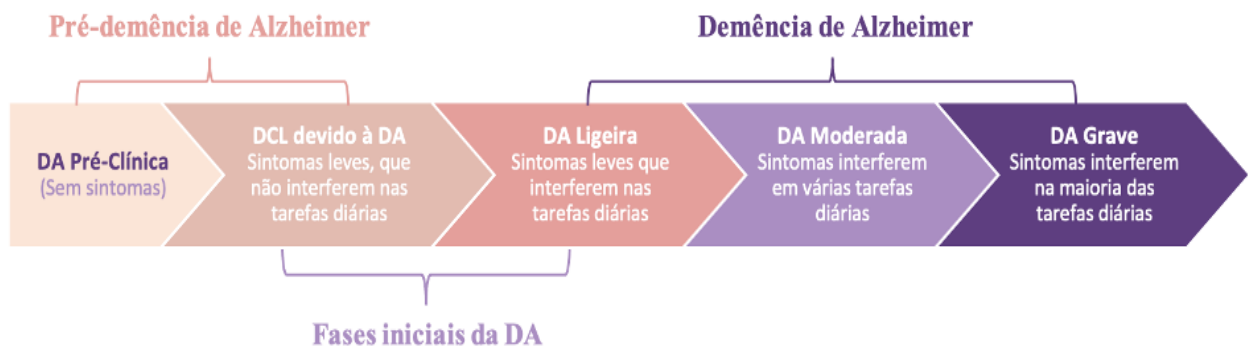
Figura 2.10: Peroxidação lipídica. Adaptado de (78).

O armazenamento de íons cálcio no retículo endoplasmático pode ser prejudicado pela placa $A\beta$, aumentando os níveis de cálcio no citosol, o que esgota a glutatona e acumula ROS nas células (36). Por outro lado, a hiperativação dos NMDARs também pode aumentar o influxo de cálcio, promovendo a permeabilidade celular e a formação de espécies reativas de azoto (RNS) e ROS (5,36).

2.3. Manifestações Clínicas e Progressão da Doença de Alzheimer

A progressão da DA, mais conhecida como “*Continuum* da doença de Alzheimer”, engloba desde as alterações cerebrais imperceptíveis para a pessoa afetada até às mudanças neurológicas que causam problemas de memória e pensamento e, eventualmente, incapacidade física. Este *continuum* é dividido em três fases principais: a DA pré-clínica, o DCL devido à DA, e a demência causada pela DA, também chamada de demência de Alzheimer. A fase de demência de Alzheimer é ainda subdividida em demência ligeira, moderada e grave (**Figura 2.11**) (5,80).

Embora o *continuum* da DA comece com a fase pré-clínica (sem sintomas) e termine com a demência de Alzheimer grave (sintomas severos), a duração de cada estágio varia entre os indivíduos, sendo influenciada por fatores como a idade, a genética e outros elementos (**Figura 2.11**) (81).



Legenda: DCL – *défice cognitivo ligeiro*; DA – *Doença de Alzheimer*
Figura 2.11: *Continuum da doença de Alzheimer (DA)*. Adaptado de (5)

As manifestações clínicas da DA podem ser agrupadas em três categorias: diminuição das atividades da vida diária (A), sintomas comportamentais e psicológicos (B) e declínio cognitivo (C), também conhecidos como sintomas ABC (4).

Embora a agitação, ansiedade, ilusões e comportamentos estranhos sejam mais comuns em indivíduos com DA moderada do que naqueles com DA leve, os sintomas comportamentais e mentais podem se manifestar em qualquer fase da doença (82). Doentes com DA pré-clínica podem apresentar déficits comportamentais menores, como instabilidade emocional, disfunção do controlo dos impulsos, desconforto social e atitudes e crenças aberrantes (83).

Fase Pré-clínica:

Nesta fase, os indivíduos podem apresentar alterações cerebrais mensuráveis que indicam os primeiros sinais da doença, mas ainda não desenvolveram sintomas como perda de memória ou dificuldade de raciocínio (83). Exemplos de alterações cerebrais que podem ser detetadas incluem níveis anormalmente elevados de $A\beta$ e τ , redução do metabolismo da glicose (detetada em exames de tomografia computadorizada por emissão de positrões (PET⁵)) e mudanças na proteína τ no líquido cefalorraquidiano (LCR). Essas primeiras alterações são compensadas pelo cérebro, permitindo que os indivíduos funcionem normalmente (5).

Embora os centros de pesquisa tenham as ferramentas e a experiência para identificar algumas das mudanças cerebrais iniciais da DA, mais investigação é necessária para aprimorar a precisão dessas ferramentas antes que possam ser amplamente utilizadas em ambientes clínicos. É importante notar que nem todos os indivíduos com evidências de alterações cerebrais relacionadas à DA desenvolvem sintomas de DCL ou demência antes de falecer, mesmo que vivam muitos anos após a detecção desses biomarcadores (84).

Défice Cognitivo Ligeiro :

A perturbação da memória é geralmente o primeiro sintoma a aparecer no DCL devido à DA. Isso pode incluir esquecimento e perda de capacidade de aprender novas informações, como repetir perguntas, perder objetos ou esquecer eventos importantes (85). Problemas de linguagem podem envolver dificuldade em encontrar palavras, erros gramaticais e sintáticos, redução da coerência e lógica linguística, compreensão deficiente e escrita comprometida (4). A disfunção executiva pode se manifestar por diminuição das capacidades de julgamento, gestão financeira e tomada de decisões, declínio na socialização e competência laboral, além de dificuldades na execução de tarefas complexas (4).

Pessoas com DCL devido à DA apresentam evidências de biomarcadores de alterações cerebrais da doença e novos sintomas subtis, como problemas de memória, linguagem e pensamento, perceptíveis para o indivíduo, familiares e amigos, mas que não interferem nas atividades diárias (5).

Todas as pessoas que desenvolvem demência de Alzheimer experimentam primeiro o DCL, embora possa não ser reconhecido devido à subtileza dos sintomas percebidos. Cerca de

⁵ Do inglês, *PET: cerebral positron emission computed tomography*

15% dos indivíduos com DCL desenvolvem demência em dois anos (86), e um terço desenvolve demência de Alzheimer em cinco anos (87). No entanto, alguns indivíduos com DCL não apresentam declínio cognitivo adicional ou retornam a uma cognição normal (88). Identificar quais os indivíduos com DCL que têm maior probabilidade de desenvolver demência é um objetivo principal da investigação nos dias de hoje (5).

Demência de Alzheimer:

A demência causada pela DA é caracterizada por sintomas visíveis de memória, linguagem, pensamento ou comportamento que prejudicam a capacidade de uma pessoa funcionar na vida diária, combinados com evidências de biomarcadores de alterações cerebrais relacionadas à doença. À medida que a doença progride, os indivíduos apresentam vários tipos de sintomas que mudam com o tempo, refletindo o grau de dano nos neurónios em diferentes partes do cérebro (5).

- **Demência de Alzheimer Ligeira:**

Na fase ligeira da demência de Alzheimer, a maioria dos indivíduos é capaz de funcionar de forma independente em muitas áreas, mas pode precisar de ajuda em algumas atividades para maximizar a independência e manter a segurança. Podem ser capazes de conduzir, trabalhar e participar em atividades, mas precisam de mais tempo para realizar tarefas diárias comuns (5,6). Os sintomas podem não ser amplamente aparentes, mas a família e amigos próximos podem notar, e um médico seria capaz de identificar os sintomas com ferramentas de diagnóstico apropriadas. Dificuldades comuns incluem encontrar a palavra certa, lembrar nomes, realizar tarefas sociais ou de trabalho, esquecer material recém-lido, perder objetos valiosos e ter problemas com planeamento e organização (5,6).

- **Demência de Alzheimer Moderada:**

Na fase moderada da demência de Alzheimer, frequentemente a mais longa, os indivíduos têm mais problemas com memória e linguagem, são mais suscetíveis à confusão e têm mais dificuldade em realizar tarefas de vários passos, como tomar banho e vestir-se (5). Podem se tornar incontinentes, ter dificuldade em reconhecer entes queridos e mostrar mudanças de personalidade e comportamento, incluindo desconfiança e agitação (5,6). Durante esta fase, os sintomas da demência são mais pronunciados, e a pessoa pode confundir palavras, ficar frustrada ou agir de maneira inesperada, como recusar-se a tomar banho (6).

Os danos às células nervosas dificultam a expressão de pensamentos e a realização de tarefas rotineiras sem assistência. Os sintomas variam, incluindo esquecimento de eventos, mudança de humor, incapacidade de lembrar informações pessoais, confusão sobre local e data, necessidade de ajuda para escolher roupas, problemas de incontinência, alterações nos padrões de sono, mudanças de personalidade e comportamento e tendência a vagar e conseqüentemente perder-se (5,6).

- **Demência de Alzheimer Grave:**

Na fase grave da demência de Alzheimer, a capacidade de comunicação verbal está muito diminuída e é provável que os indivíduos necessitem de cuidados permanentes (5,6). Devido a danos nas áreas cerebrais envolvidas no movimento, podem ser incapazes de andar, passando a maior parte do tempo acamados, aumentando a vulnerabilidade a complicações físicas como coágulos sanguíneos, infecções cutâneas e sépsis (5). Danos nas áreas que controlam a deglutição dificultam a ingestão de alimentos e bebidas, resultando na possibilidade de pneumonia por aspiração (5). Nesta fase, os indivíduos podem necessitar de assistência 24 horas por dia para cuidados pessoais, perder a consciência das experiências recentes e do ambiente, experimentar mudanças nas habilidades físicas, ter dificuldade em comunicar e tornar-se vulneráveis a infecções (6). A interação apropriada, como ouvir música relaxante e receber toques suaves, pode beneficiar os indivíduos (6). Serviços de apoio como cuidados paliativos podem proporcionar conforto e dignidade no final da vida (5,6).

2.4. Diagnóstico da Doença de Alzheimer

Para um diagnóstico preciso da DA, é essencial realizar uma avaliação detalhada dos sintomas e recolher uma história clínica completa, bem como sistematizar dados de exame físico. A precisão do diagnóstico aumenta com o uso de exames imagiológicos como a ressonância magnética (RM), a PET cerebral, a tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), e a medição de biomarcadores no sangue e no LCR (4).

Atualmente, a avaliação dos sintomas ABC depende principalmente de escalas neuropsicológicas. A escolha das escalas adequadas é crucial para a intervenção precoce e a gestão global da DA. As escalas adequadas para o rastreio precoce devem abranger os três principais aspectos dos sintomas ABC, ter elevada sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade, e ser rápidas e económicas em termos de tempo (4).

As escalas de rastreio atualmente disponíveis incluem o *Informant Questionnaire on Dementia*, o *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*, e o *Measurement of Everyday Cognition* (4). Porém para a avaliação da função cognitiva, utilizam-se principalmente o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e a tarefa de desenhar um relógio (4). De modo a identificar precocemente o DCL e intervir antes da progressão para a demência, é crucial utilizar estes instrumentos de diagnóstico (36).

Além disso a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Cognitiva (ADAS-Cog) é usada para avaliar a efetividade do tratamento, enquanto o Neuropsychiatric Inventory (NPI) avalia sintomas comportamentais e psicológicos em doentes diagnosticados com DA (4).

Em 1984, o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA) formaram um grupo de trabalho (NINCDS-ADRDA) para estabelecer critérios de diagnóstico clínico para a doença de Alzheimer (9,80). Os critérios de diagnóstico para a DA estabelecidos pelo NINCDS-ADRDA⁶ em 1984 incluem:

1. **DA provável**, diagnosticada com base em testes neuropsicológicos, perda progressiva de memória e outros sintomas;
2. **DA possível**, aplicada na ausência de distúrbios neurológicos e psiquiátricos significativos ou na presença de uma doença sistémica ou cerebral que não sejam a causa primária de demência;
3. **DA definitiva**, confirmada por análise histopatológica (9).

No entanto, quando os critérios NINCDS-ADRDA foram desenvolvidos, pensava-se que a DA, tal como muitas outras doenças cerebrais, apresentava uma estreita correlação entre os sintomas e a patologia, acreditando-se que a presença de sintomas clínicos indicava consequentemente a presença de DA. Além disso, no diagnóstico não havia qualquer distinção entre as várias fases da DA, pois este modelo não tinha em conta a progressão da doença ao longo do tempo e o facto da demência em si ser uma fase mais grave e terminal da patologia (80).

Em 2011, o Instituto Nacional do Envelhecimento e a Associação de Alzheimer fizeram várias alterações e atualizaram os critérios NINCDS-ADRDA de 1984 para alcançar uma maior

⁶ Do inglês, *The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) (NINCDS) e Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*

especificidade e sensibilidade no diagnóstico da DA (9). Assim, duas diferenças notáveis em relação aos critérios da DA publicados em 1984 são a incorporação de biomarcadores do estado da doença subjacente e a formalização de diferentes estádios da doença nos critérios de diagnóstico (80).

As *guidelines* dividem os biomarcadores da DA em 2 categorias: (a) marcadores de A β cerebral e (b) marcadores de lesão neuronal. Atualmente, os biomarcadores mais facilmente disponíveis para a A β incluem predominantemente a tomografia por emissão de positrões (PET) e quantificação/deteção de A β no LCR. Os biomarcadores de degenerescência ou lesão neuronal incluem quantificação/deteção de τ no LCR (τ total e fosforilada), deteção de atrofia cerebral, hipometabolismo ou hipoperfusão obtidos através de imagens de ressonância magnética (MRI), PET e tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) (89).

Um diagnóstico preciso de DA consiste numa combinação de exames neurológicos, imagiológicos e laboratoriais (como níveis de vitamina B12) juntamente com a análise de biomarcadores. A deficiência de vitamina B12 está associada a problemas neurológicos e ao aumento do risco de DA, com níveis elevados de homocisteína como marcador (90). A hiperhomocisteinemia pode causar danos cerebrais por stress oxidativo, aumentando o influxo de cálcio e a apoptose (30). A medição de biomarcadores como A β e τ no LCR, e a utilização de PET, são métodos essenciais para identificar alterações cerebrais (36).

De um modo geral é recomendado (4):

1. Revisão da história da doença e avaliação exaustiva dos sintomas ABC;
2. Utilização de exames imagiológicos como RM, PET cerebral e SPECT para apoio ao diagnóstico;
3. Realização de exames de biomarcadores, incluindo o rastreio do gene da apolipoproteína E4⁷ e a medição de A β e τ .

Inicialmente deverá ser realizada uma avaliação cognitiva do doente, onde será medido e avaliado as capacidades cognitivas ou de pensamento, como a concentração, a memória, a orientação visual-espacial, a resolução de problemas, a contagem e a competência linguística. A maioria dos médicos utiliza testes breves de rastreio cognitivo para avaliar estas funções. Estes testes são essenciais para o diagnóstico da demência e são frequentemente utilizados para

⁷ A presença do alelo $\epsilon 4$ no gene que codifica a ApoE é um dos principais fatores de risco genéticos da forma tardia da DA.

distinguir os subtipos de demência. Além disso, podem ser utilizados para medir o humor e ajudar no diagnóstico da depressão, que pode ter sintomas semelhantes aos da demência. De seguida encontram-se descritos exemplos de testes mais usados:

- **Mini-Exame do Estado Mental (MMSE):** Este teste demora normalmente cinco minutos e é efetuado no consultório do médico por um especialista. É o teste neuropsicológico mais utilizado para detetar demência e outras perturbações. Este exame avalia competências como a escrita, a leitura, a memória de curto prazo e a orientação. Durante este teste, irão ser dirigidas perguntas sobre a localização geográfica e o dia da semana. Para além disso, o doente será submetido a breves testes mentais que incluem copiar um diagrama, subtrair números, soletrar palavras de trás para a frente e memorizar três palavras sem qualquer relação entre si (91).
- **Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA):** o MoCA é um teste que demora cerca de 10 minutos a ser concluído e avalia oito domínios das funções cognitivas recorrendo a uma escala de 30 pontos, dos quais 6 correspondem à análise da componente de orientação, 5 à componente da memória, 6 à linguagem, 6 ao controlo mental/atenção, 3 à perceção visuoespacial e 4 às capacidades executivas (incluindo ponteiros do relógio). Esta vasta gama de cobertura permite uma maior sensibilidade a deficiências cognitivas ligeiras, tornando o MoCA um instrumento adequado para detetar alterações cognitivas precoces numa vasta gama de perturbações neurológicas (92,93).
- **Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Cognitiva (ADAS-Cog):** Este exame é mais completo do que o MMSE. Compreende 11 avaliações de desempenho e pode ser administrado a doentes com sintomas moderados. É frequentemente utilizado em estudos de tratamento clínico e é considerado o melhor teste de avaliação clínica das competências linguísticas e de memória. É frequentemente administrado por um especialista no consultório médico e dura cerca de trinta minutos (91).

Nos últimos anos assistimos a grandes progressos na medição dos biomarcadores da DA. Por exemplo, é agora possível identificar níveis anormais de $A\beta$ e τ no LCR, assim como localizar os respetivos locais de acumulação no cérebro com recurso a uma técnica de imagiologia conhecida como PET (5,36). Sendo assim, o diagnóstico da DA depende essencialmente desses dois métodos. Tanto a PET como a análise do LCR apresentam uma precisão semelhante e sugerem que o teste ideal para o diagnóstico dependerá da preferência do doente/prestador de cuidados, do custo e da disponibilidade de recursos (94).

2.5. Tratamento da Doença de Alzheimer

O tratamento farmacológico atual para a DA tem como foco principal o alívio dos sintomas e desacelerar a progressão da doença. O objetivo central é melhorar a cognição e a memória, atuando sobre diversos fatores neuronais que influenciam a evolução desta condição. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou duas classes principais de medicamentos para o tratamento da DA: os inibidores da AChE (como o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina) e os bloqueadores dos recetores NMDA (como a memantina) (31).

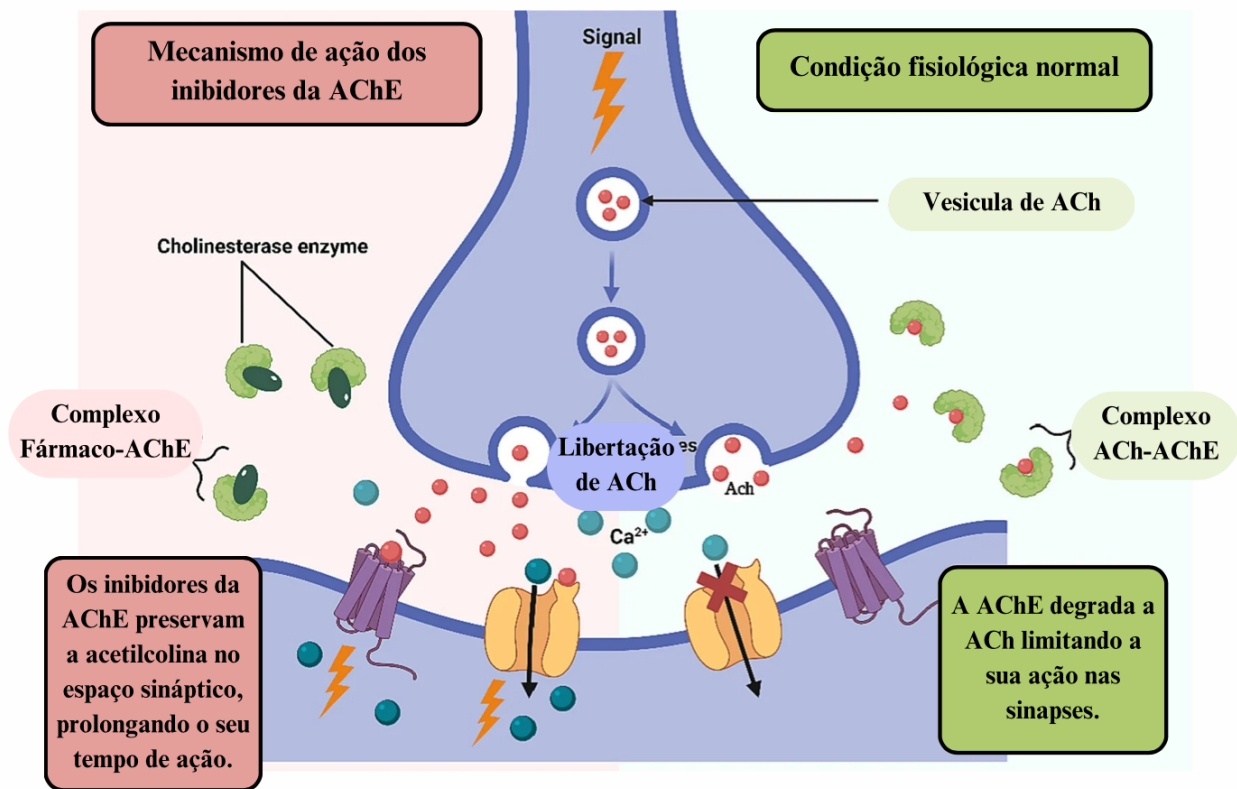
2.5.1. Inibidores da Acetilcolinesterase

Os inibidores da AChE são os fármacos mais frequentemente prescritos para a DA ligeira a moderada (95). Atuam inibindo a enzima AChE, responsável pela degradação da ACh na fenda sináptica. Esta inibição leva ao aumento dos níveis de ACh nas sinapses, implicando uma duração mais prolongada da ação do neurotransmissor sobre os recetores pós-sinápticos e, conseqüentemente, uma neurotransmissão colinérgica melhorada (**Figura 2.12**) (9,96). O aumento dos níveis de ACh nos neurónios colinérgicos presentes em diferentes regiões do cérebro, como o prosencéfalo, o hipocampo e o córtex, promove a aprendizagem e a plasticidade sináptica e a produção de memória (9,31).

Estudos recentes exploraram benefícios adicionais dos inibidores da AchE. Para além do reforço cognitivo, estudos sugerem que eles podem ter efeitos neuroprotetores, potencialmente retardando a progressão da doença (97) e propriedades anti-inflamatórias, que podem ser benéficas na patologia da DA (98).

Embora os inibidores da AChE sejam a base do tratamento da DA, os seus efeitos são geralmente modestos e não afetam a progressão da doença, atuando apenas no controlo sintomático. A sua eficácia pode variar entre indivíduos e os efeitos adversos (principalmente gastrointestinais) podem limitar a sua utilização em alguns doentes (31).

O tratamento com inibidores de AChE deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da DA. É fundamental que o diagnóstico siga as *guidelines* atuais, e a terapêutica com inibidores de AChE só deve ser iniciada se houver um cuidador disponível para monitorizar regularmente a adesão terapêutica, o aparecimento de efeitos secundários e a progressão da doença (99–101).



Legenda: ACh – acetilcolina; AChE – acetilcolinesterase;

Figura 2.12: Mecanismo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase comparativamente ao estado fisiológico normal. Adaptado de (9)

Os inibidores da AChE devem ser usados com cautela em doentes com histórico de asma ou doença pulmonar obstrutiva (101,102). Além disso, o uso com outros medicamentos que afetam o sistema colinérgico, como inibidores da acetilcolinesterase ou agonistas/antagonistas colinérgicos, deve ser evitado devido ao risco aumentado de crise colinérgica (101).

Além disso, como se pode ver mais a frente, a utilização de inibidores da AChE está associada ao aparecimento de diversos efeitos secundários que podem afetar a adesão à terapêutica e continuação do tratamento. Porém, é importante referir que a ocorrência de efeitos indesejáveis nem sempre significa que o tratamento com estes fármacos precisa ser interrompido. Muitas vezes, simplesmente reduzir a dose do fármaco pode ser suficiente para aliviar esses sintomas, possibilitando a continuidade do tratamento, mas com um menor desconforto. Esta abordagem flexível no ajuste da dose destaca a importância de uma comunicação constante entre o doente (ou cuidador) e o médico. Ajustes na medicação podem ser necessários para encontrar o equilíbrio ideal entre a efetividade do tratamento e a minimização dos efeitos adversos (99–101).

Sendo assim, os três principais medicamentos desta classe são os seguintes:

2.5.1.1. Donepezilo⁸

O donepezilo (**Figura 2.13**) foi aprovado pela FDA em 1996 para o tratamento da DA ligeira, moderada e grave (9,103,104). É um derivado da indanonabenzilpiperidina, e é um inibidor de segunda geração da AChE, sendo atualmente considerado o principal fármaco para o tratamento da DA (9,105).

Este fármaco inibe especificamente e reversivelmente a enzima AChE (103,106). Ensaios clínicos revelam que a administração de donepezilo em doentes com DA está relacionada com alterações na ADAS-Cog, uma escala de diagnóstico clínico que avalia a cognição em doentes com DA (9,101).

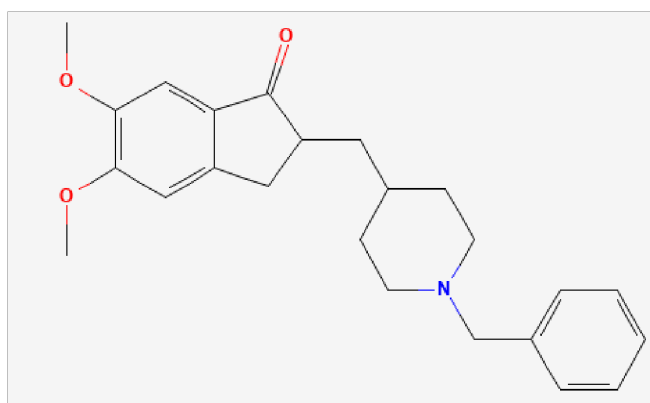


Figura 2.13: Estrutura química do donepezilo. Adaptado de (105)

O donepezilo está disponível no mercado sob a forma de comprimidos revestidos por película e comprimidos orodispersíveis (103). Cada comprimido revestido contém 5 mg ou 10 mg de cloridrato de donepezilo (equivalente a 4,56 mg ou 9,12 mg de donepezilo, respetivamente) (101).

Posologia

Para adultos e idosos, o tratamento inicial é composto pela toma de 5 mg diários. A posologia inicial deve ser mantida por pelo menos um mês de modo a avaliar a resposta do mesmo. Após a avaliação, a dose pode ser aumentada para 10 mg diários, que é a dose máxima recomendada (101,107).

⁸ Grupo Farmacoterapêutico: 2.13.1 – Sistema Nervoso Central. Outros medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central. Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas. Código ATC: N06DA02 (101).

A sua administração deve ser feita à noite antes de deitar, salvo em casos onde o donepezilo esteja associado a distúrbios de sono. Nesses casos, a toma pode ser feita de manhã. O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico especialista, e a continuidade do tratamento depende da manutenção dos benefícios, que devem ser avaliados regularmente (101).

Farmacocinética

A formulação oral de donepezilo é absorvida lentamente através do trato gastrointestinal, com uma semivida de aproximadamente 70 horas, permitindo a posologia de 1 toma diária (103,108). A absorção do fármaco não é afetada pelos alimentos (101).

Os níveis máximos de donepezilo no sangue são atingidos em 3 a 4 horas após a ingestão e a concentração no sangue aumenta proporcionalmente com o aumento da dose (101). A administração de doses únicas diárias ao longo de cerca de 3 semanas, conduz a um estado de equilíbrio, onde as concentrações plasmáticas de donepezilo e a sua respetiva atividade mantêm-se estáveis ao longo do dia (101).

O donepezilo apresenta cerca de 95% de ligação às proteínas plasmáticas (albumina e α -glicoproteína) (31,101). Estudos sugerem que o cloridrato de donepezilo e/ou seus metabolitos podem persistir no organismo durante mais de 10 dias (101,107). Cerca de 15,7% do fármaco total atravessa facilmente a BHE e atinge o LCR de modo a exercer o seu efeito terapêutico (31,107).

O principal local de metabolismo do donepezilo é o fígado (101,109), sendo metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4 e em menor grau pela CYP2D6 (101,103). Inibidores dessas enzimas, como cetoconazol, quinidina, itraconazol, eritromicina e fluoxetina, podem reduzir o metabolismo do donepezilo, aumentando assim as suas concentrações plasmáticas. Já indutores enzimáticos, como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina e álcool, podem diminuir os níveis plasmáticos de donepezilo (101).

Em doentes com problemas hepáticos, nomeadamente, insuficiência hepática ligeira a moderada e cirrose, foi observado uma diminuição de mais de 20% na depuração hepática de donepezilo (110), apresentando concentrações de fármaco aumentadas no estado de equilíbrio (101).

A principal via de excreção do donepezilo e dos seus metabolitos é através dos rins. Cerca de 17% do fármaco inalterado é excretado na urina enquanto o restante é eliminado na forma de metabolitos. Além disso, aproximadamente 15% a 20% do donepezilo é excretado nas fezes. Essa informação destaca a importância tanto da função renal quanto hepática na eliminação do donepezilo, o que pode ser relevante para considerações de definição da dose, especialmente em doentes com comprometimento renal ou hepático (107).

Precauções, contraindicações e populações especiais

O donepezilo pode causar bradicardia devido à sua ação no ritmo cardíaco. Foram relatados alguns casos de síncope, convulsões e bloqueios cardíacos após a sua utilização, logo recomenda-se cautela em doentes com problemas cardíacos pré-existentes (como insuficiência cardíaca ou episódio recente de enfarte agudo do miocárdio) ou com desequilíbrios de eletrólitos, como hipocalcemia e hipomagnesemia (101,107).

Também há registos de prolongamento do intervalo QT e *torsade de pointes* em doentes a serem tratados com donepezilo (101). Por isso, recomenda-se cautela em indivíduos com histórico de QT longo ou que se encontram em terapia com fármacos que afetam o QT, sendo necessária, por vezes, monitorização recorrendo a uma eletrocardiograma (ECG) nesses casos (101,111). Exemplos de fármacos que podem influenciar o intervalo QT incluem: antiarrítmicos (quinidina, amiodarona e sotalol), antidepressivos (citalopram, escitalopram e amitriptilina), antipsicóticos (fenotiazinas, sertindol, pimozida, ziprasidona) e certos antibióticos (claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina) (101).

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns do donepezilo são diarreia, náuseas e dores de cabeça. Outros efeitos frequentemente observados incluem perda de apetite, alucinações, sonhos incomuns e pesadelos, síncope, tonturas, insónia, vômitos, câibras, incontinência urinária, fadiga, erupções cutâneas e prurido. Em alguns casos, foram observadas convulsões, bradicardias, hemorragias gastrointestinais e úlceras (101,107).

Sobredosagem

A sobredosagem de inibidores da AChE pode causar uma crise colinérgica, com sintomas como náuseas, vômitos, salivação excessiva, sudorese, fraqueza muscular, bradicardia,

hipotensão, problemas respiratórios, colapso e convulsões (101,112). A fraqueza muscular pode ser fatal se afetar os músculos respiratórios (101).

Em caso de sobredosagem, devem ser adotadas medidas de suporte, e anticolinérgicos de terceira geração, como a atropina, podem ser usados como antídoto. Recomenda-se administrar sulfato de atropina intravenosa, começando com 1,0 a 2,0 mg e ajustando conforme a resposta clínica (101).

2.5.1.2. Rivastigmina⁹

A rivastigmina (**Figura 2.14**) é outro inibidor da AChE, utilizado no tratamento da DA ligeira a moderada e grave e foi aprovado pela FDA no ano de 1997. É um derivado sintético à base de fisostigmina. É um inibidor reversível, não competitivo e de ação prolongada da enzima AchE (99,113,114).

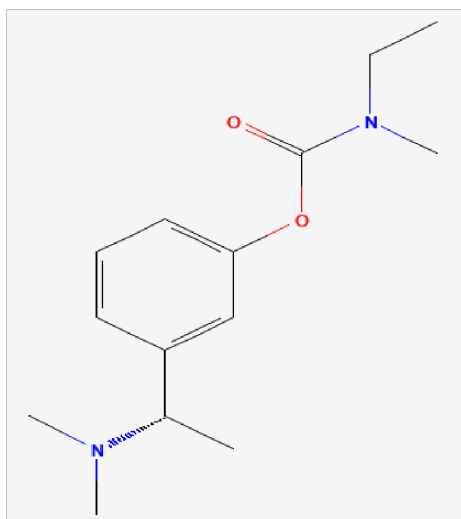


Figura 2.14: Estrutura química da rivastigmina. Adaptado de (114)

Além da inibição da AchE também inibe a Butirilcolinesterase (BuChE), outra enzima responsável, em menor parte, pela hidrólise enzimática da ACh (9,115). Em cérebros afetados pela DA, a atividade da BuChE aumenta cerca de 40-90%, enquanto a atividade da AchE diminui. Sendo assim, a BuChE desempenha um papel compensatório importante na hidrólise da ACh nos estágios avançados da DA, quando a atividade da AChE se encontra mais reduzida.

⁹ Grupo farmacoterapêutico: 2.13.1 – Sistema Nervoso Central. Outros medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central. Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas. Código ATC: N06DA03 (99)

Isso sugere que a ação da BuChE pode estar associada a estágios moderados a graves de demência e os fármacos inibidores da sua atividade constituirão opções terapêuticas promissoras para o tratamento da DA avançada (9).

A rivastigmina está disponível no mercado na forma de cápsulas orais, em 4 dosagens diferentes (1,5 mg; 3,0 mg; 4,5 mg; 6,0 mg) e adesivo transdérmico, em 3 dosagens diferentes (4,6mg/24h; 9,5mg/24h; 13,3mg/24h) (115,116).

A administração oral do fármaco pode causar vários efeitos adversos, o que muitas vezes leva à interrupção do tratamento. No entanto, esses efeitos podem diminuir com o tempo. A rivastigmina administrada por via transdérmica, oferece maior tolerabilidade, reduz efeitos adversos e facilita a adesão ao tratamento, sendo uma opção mais adequada para doentes com DA que exibem dificuldades com a medicação oral (9).

Administração Oral

A administração oral da rivastigmina deve ocorrer duas vezes ao dia, durante as refeições da manhã e à noite, sendo as cápsulas engolidas inteiras. A dose inicial recomendada é de 1,5 mg, duas vezes por dia. Se essa dose for bem tolerada após um mínimo de duas semanas de tratamento, pode-se aumentar para 3 mg, duas vezes ao dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e, posteriormente, para 6 mg, duas vezes ao dia, devem ser considerados apenas se a dose anterior for bem tolerada, com um intervalo mínimo de duas semanas entre os ajustes (99,116).

Caso o doente apresente reações adversas, como náuseas, vômitos, dor abdominal ou perda de apetite, pode-se considerar a omissão de uma ou mais doses. Se os efeitos adversos persistirem, a dose oral diária deve ser temporariamente reduzida para a dose anterior que foi bem tolerada, ou o tratamento pode ser interrompido (99).

A dose de manutenção eficaz varia entre 3 e 6 mg, duas vezes ao dia, e para obter o máximo benefício terapêutico, os doentes devem ser mantidos na dose mais alta tolerada, sendo que a dose diária máxima recomendada é de 6 mg, duas vezes ao dia (99,116). O tratamento de manutenção pode continuar enquanto houver benefícios terapêuticos, e é importante reavaliar regularmente o benefício clínico da rivastigmina. A interrupção deve ser considerada se o efeito terapêutico deixar de ser evidente ou se após três meses de tratamento em dose de manutenção, não houver uma mudança favorável na taxa de declínio dos sintomas de demência (99).

Administração transdérmica

O adesivo transdérmico liberta rivastigmina gradualmente através da pele. Existem três apresentações diferentes:

- Adesivo de 5 cm² que contém 9 mg de rivastigmina e liberta 4,6 mg de rivastigmina ao longo de 24 horas
- Adesivo de 10 cm² que contém 18 mg de rivastigmina e liberta 9,5 mg de rivastigmina ao longo de 24 horas
- Adesivo de 15 cm² que contém 27 mg de rivastigmina e liberta 13,3 mg de rivastigmina ao longo de 24 horas

Esta forma de administração permite uma libertação controlada e contínua do fármaco, o que pode ajudar a reduzir alguns efeitos adversos e melhorar a adesão ao tratamento em comparação com as formas orais (99). Adicionalmente, a formulação do adesivo pode reduzir os efeitos secundários gastrointestinais (115).

O tratamento com o adesivo transdérmico inicia-se pela dose de 4,6 mg/24h. Se a dose inicial for bem tolerada, após um mínimo de quatro semanas, o médico pode aumentar para 9,5 mg/24h, que é a dose diária eficaz recomendada. Esta dose deve ser mantida enquanto houver benefício terapêutico. Após pelo menos seis meses com 9,5 mg/24h, se bem tolerado, o médico pode considerar um aumento para 13,3 mg/24h em doentes que apresentarem deterioração cognitiva significativa ou declínio funcional (99,116).

O benefício clínico deve ser reavaliado regularmente, considerando-se a descontinuação se não houver mais evidência de efeito terapêutico. Em caso de reações adversas gastrointestinais, o tratamento pode ser interrompido temporariamente (99). Se a interrupção não exceder três dias, pode-se retomar com a mesma dose; caso contrário, deve-se reiniciar com 4,6 mg/24h (99,116).

A transição de cápsulas para adesivo transdérmico deve ser feita considerando a dose oral equivalente. Por exemplo, 3 mg/dia oral corresponde a 4,6 mg/24h em adesivo, 6 mg/dia oral a 4,6 mg/24h em adesivo, 9 mg/dia oral bem tolerada a 9,5 mg/24h em adesivo (ou 4,6 mg/24h, se não for bem tolerada), e 12 mg/dia oral a 9,5 mg/24h em adesivo. Recomenda-se aplicar o primeiro adesivo no dia seguinte à toma da última dose oral (99,116).

Os adesivos transdérmicos de rivastigmina devem ser aplicados diariamente em pele limpa, seca, sem pelos, intacta e saudável. As áreas recomendadas para aplicação são a parte superior ou inferior das costas, a parte superior do braço ou o tórax, evitando locais onde a roupa justa possa deslocá-los. Não se recomenda a aplicação na coxa ou no abdômen devido à menor biodisponibilidade do fármaco nestas áreas. É importante evitar pele irritada, vermelha ou com cortes, e não repetir a aplicação no mesmo local por 14 dias, de modo a minimizar o risco de irritação cutânea (99).

Doentes e cuidadores devem ser orientados sobre alguns pontos cruciais como por exemplo remover o adesivo do dia anterior antes de aplicar um novo; substituir o adesivo a cada 24 horas, usando apenas um por vez; pressionar firmemente o adesivo por pelo menos 30 segundos para garantir boa aderência; se o adesivo cair, aplicar um novo para o restante do dia e trocar no horário habitual no dia seguinte (99).

O adesivo pode ser utilizado durante atividades diárias normais, incluindo banho e em climas mais quentes, mas não deve ser exposto a fontes de calor externo por longos períodos. É importante não cortar o adesivo em pedaços (99).

Essas instruções visam garantir a eficácia do tratamento e minimizar possíveis complicações, assegurando que o fármaco seja administrado de forma correta e segura (99).

Farmacocinética

A rivastigmina por via oral, é absorvida pelo organismo de forma rápida e eficiente. O fármaco entra na corrente sanguínea rapidamente, atingindo a sua concentração plasmática máxima uma hora após a ingestão. É importante enfatizar que a absorção oral da rivastigmina é afetada por alimentos (99).

No caso dos adesivos transdérmicos, o fármaco é detetado no sangue entre 30 minutos a 1 hora após a aplicação do adesivo, atingindo a concentração máxima entre 10 a 16 horas depois. Após esse pico, os níveis no sangue diminuem gradualmente durante as 24 horas seguintes. No uso contínuo, quando um adesivo é trocado por outro, há uma breve queda nos níveis plasmáticos de rivastigmina por cerca de 40 minutos. Depois disso, a absorção supera a eliminação do fármaco, fazendo com que os níveis subam novamente, chegando a um novo pico após 8 horas (99).

A variação entre os níveis máximos e mínimos é menor com os adesivos do que com as cápsulas orais, o que significa que os níveis de fármaco no sangue são mais estáveis ao longo do dia com o uso dos adesivos. No uso regular dos adesivos, os níveis mínimos de rivastigmina plasmática são aproximadamente metade dos níveis máximos. Isso é diferente do que acontece com as cápsulas orais, em que os níveis mínimos atingem valores próximos de zero entre as tomas. Sendo assim, é importante notar que não se pode comparar diretamente a dose libertada pelo adesivo em 24 horas com a quantidade de rivastigmina numa cápsula oral em termos de concentração no sangue ao longo do dia (99).

A rivastigmina apresenta uma extensão de ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 40% (99). Depois de atravessar a BHE, é extensivamente metabolizada através de hidrólise enzimática pela colinesterase (99,115). Dado que o organismo metaboliza grande parte do fármaco antes da sua eliminação, não é encontrada rivastigmina, na sua forma original, na urina (99).

O adesivo de rivastigmina resulta numa menor metabolização do fármaco comparativamente à forma oral. Isso ocorre porque, no caso do adesivo, a rivastigmina entra diretamente na corrente sanguínea através da pele, evitando a passagem inicial pelo fígado (evita o efeito de primeira passagem). Como resultado, há mais fármaco original e menos produtos de biotransformação (metabolitos) no sangue quando se utiliza o adesivo. Isso pode influenciar a eficácia e os efeitos do tratamento (99).

A excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação do fármaco. Estudos mostram que mais de 90% do fármaco é eliminado pela urina em 24 horas após a administração oral. Menos de 1% da dose administrada é excretada nas fezes (99).

Estudos farmacocinéticos demonstram que o uso de nicotina aumenta a clearance de rivastigmina em 23% dos doentes com DA (99).

Nos adesivos, a eliminação do fármaco é controlada pela velocidade com que é absorvido pela pele, um fenómeno chamado de *cinética flip-flop*. Em termos simples, o adesivo fornece o fármaco ao organismo mais lentamente e de forma mais constante, o que resulta em um processo de eliminação mais prolongado comparativamente as outras formas de administração. Isso pode contribuir para a manutenção de níveis mais estáveis de rivastigmina no organismo ao longo do tempo, explicando a razão do tempo de semivida ser mais longo no adesivo (3,4 horas) em comparação com as formas oral ou intravenosa (1,4 a 1,7 horas) (99).

Precauções, contraindicações e populações especiais:

A rivastigmina está associada ao prolongamento do intervalo QT e à bradicardia, portanto, o seu uso em doentes com maior risco cardíaco deve ser feito com precaução. Isso inclui indivíduos com prolongamento do intervalo QT pré-existente, histórico familiar de problemas cardíacos ou risco elevado de desenvolver *torsade de pointes* (99).

Exemplos específicos de doentes que requerem atenção especial são aqueles com insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias, predisposição para hipocalcemia ou hipomagnesemia, ou que estejam sob terapêutica com bloqueadores adrenérgicos beta, medicamentos conhecidos por induzir prolongamento do intervalo QT e bradicardia (99).

Efeitos Adversos

Quanto maior a dose de rivastigmina, maior a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos e maior será a intensidade. Ao aumentar a dose de fármaco, alguns doentes podem experimentar efeitos adversos imediatos, como por exemplo subidas de tensão e alucinações (99).

Os efeitos adversos mais comuns afetam principalmente o sistema digestivo. Náuseas e vômitos são as queixas mais frequentes, afetando cerca de 38% e 23% dos doentes, respetivamente. Esses sintomas tendem a ser mais intensos durante o período em que a dose do medicamento está a ser ajustada (99,117).

A rivastigmina, além dos efeitos gastrointestinais já mencionados, pode provocar uma variedade de outros sintomas. Alguns doentes relatam a presença de alterações no sono, tonturas, dores de cabeça, alucinações, mudanças emocionais e perda de apetite e peso (99).

Estudos clínicos revelaram que as mulheres parecem ser mais propensas a experimentar problemas gastrointestinais e perda de peso como efeitos adversos, em comparação com os homens (99). Essa informação é importante para médicos e doentes, pois permite uma abordagem mais personalizada no tratamento. Os profissionais de saúde podem estar mais atentos a esses efeitos em doentes do sexo feminino, possivelmente ajustando o plano de tratamento ou oferecendo medidas preventivas quando necessário (99).

Além dos efeitos sistêmicos da rivastigmina, o uso do adesivo transdérmico pode causar reações na pele no local de aplicação. Geralmente, essas reações são leves ou moderadas e não significam necessariamente que o doente seja alérgico ao fármaco. No entanto, em alguns casos, o adesivo pode provocar uma dermatite alérgica de contato (99). É importante estar atento a sinais que podem indicar uma reação alérgica mais grave como por exemplo se a irritação da pele se alastrar além da área coberta pelo adesivo com sintomas como vermelhidão acentuada, inchaço, pequenas elevações na pele ou bolha e se os sintomas não melhorarem significativamente dentro de 48 horas após a remoção do adesivo (99).

Sobredosagem

A rivastigmina exibe uma duração de ação mais longa do que o seu tempo de permanência no sangue. Embora seja eliminada do sangue em 1 a 3,4 horas (via oral ou transdérmica, respetivamente), o seu efeito dura cerca de 9 horas. Por isso, em casos de sobredosagem assintomática, recomenda-se não administrar mais nenhuma dose nas próximas 24 horas, permitindo que o organismo recupere com segurança do excesso de fármaco (99).

Se a sobredosagem estiver acompanhada de náuseas e vômitos severos, é aconselhável considerar o uso de antieméticos para aliviar os sintomas. Em situações de sobredosagem grave, pode-se recorrer a atropina como antídoto. A dose inicial recomendada é de 0,03 mg/Kg de sulfato de atropina, administrada por via intravenosa, com doses subsequentes ajustadas de acordo com a resposta clínica do doente (99).

2.5.1.3. Galantamina¹⁰

Outro fármaco da classe dos inibidores da AChE é a galantamina (**Figura 2.15**), um alcalóide terciário vegetal obtido a partir de *Galanthus nivalis* (9,31). Foi aprovado pela FDA no ano de 2001 para o tratamento da DA ligeira a moderada (100,118).

A galantamina tem um mecanismo de ação duplo. Primeiro, atua através da ligação reversível à AChE aumentando a concentração de ACh na região afetada e, segundo, pela modulação alostérica positiva dos recetores nicotínicos, criando uma mudança configuracional que potencia a sua atividade, facilitando a libertação de Ach dos neurónios (9,96,118). Esta

¹⁰ Grupo farmacoterapêutico: 2.13.1 – Sistema Nervoso Central. Outros medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central. Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas. Código ATC: N06DA04 (100).

dupla ação nos neurónios colinérgicos do hipocampo, córtex e prosencéfalo aumenta a memória e a função comportamental (119).

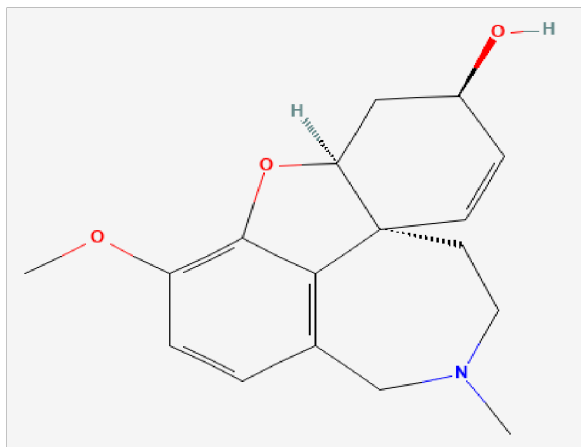


Figura 2.15: Estrutura química da galantamina. Adaptado de (120).

A galantamina está disponível em formulações orais de libertação imediata e prolongada (96). As cápsulas de bromidrato de galantamina existem no mercado em 3 dosagens diferentes, 8mg, 16mg e 24mg e devem ser administradas por via oral uma vez ao dia, de manhã preferencialmente depois de comer (100,118).

Os comprimidos revestidos de galantamina estão comercializados em 3 dosagens diferentes, 4mg, 8mg e 12 mg, sendo compostos por 5,126mg, 10,253 mg e 15,379 mg de bromidrato de galantamina, respetivamente (120).

Os comprimidos devem ser administrados duas vezes ao dia durante as refeições (pequeno-almoço e jantar), enquanto a cápsula de libertação prolongada deve ser administrada de manhã preferencialmente ao pequeno-almoço (100,120).

Posologia

A dose inicial recomendada de galantamina é de 8 mg/dia, administrada durante 4 semanas. Após este período, inicia-se a dose de manutenção (100,118). É crucial que a tolerabilidade e a posologia da galantamina sejam regularmente reavaliadas, preferencialmente nos primeiros 3 meses após o início do tratamento. Posteriormente, o benefício clínico e a tolerabilidade do doente ao tratamento devem ser reavaliados regularmente, de acordo com as orientações clínicas vigentes (100,118).

O tratamento de manutenção pode ser continuado enquanto houver benefício terapêutico e boa tolerabilidade por parte do doente. A dose de manutenção inicial é de 16 mg/dia, devendo assegurar esta posologia por pelo menos 4 semanas. Após uma avaliação adequada, pode-se considerar um aumento para uma dose de manutenção de 24 mg/dia. Por outro lado, doentes que não apresentem melhoria na resposta ou não tolerem a dose de 24 mg/dia, deve-se considerar a redução para 16 mg/dia (100,118).

A descontinuação do tratamento com galantamina deve ser considerada quando não se verificar efeito terapêutico ou quando o doente deixar de tolerar o tratamento (100).

Doentes que atualmente estejam em tratamento com cápsulas de galantamina de liberação imediata e tenham atingido um estado estável, podem mudar para o tratamento com cápsulas de liberação prolongada. A transição não requer um esquema de aumento gradual da dose e pode ser realizada mantendo a dose diária total. O processo de conversão é direto: o doente deve tomar a última dose da fórmula de liberação imediata à noite e, na manhã seguinte, iniciar o regime de dose única diária da fórmula de liberação prolongada. Esta abordagem permite uma transição suave entre as duas formulações, mantendo a eficácia do tratamento e potencialmente melhorando a adesão do doente devido à conveniência da dose única diária. É importante ressaltar que a dose total diária permanece inalterada durante esta mudança, garantindo a continuidade do efeito terapêutico (100,118).

Farmacocinética

A galantamina administrada por via oral é prontamente absorvida através do trato gastrointestinal e apresenta um perfil não linear dose-dependente (121,122). A administração concomitante com alimentos diminui a velocidade de absorção da galantamina mas não afeta a extensão da absorção. Recomenda-se a sua administração com alimentos para minimizar os efeitos secundários colinérgicos gastrointestinais (100,118).

A galantamina tem uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, correspondendo a cerca de 18% (100).

O CYP2D6 e o CYP3A4 estão envolvidos na formação dos seus principais metabolitos (96). Estudos *in vitro* sugerem que a galantamina tem baixo potencial de inibição dos principais sistemas do citocromo P450 humano. Esses dados indicam que a galantamina tem um perfil farmacocinético relativamente consistente, com metabolismo previsível e baixo potencial de interações medicamentosas significativas relacionadas ao citocromo P450 (100).

A concentração plasmática da galantamina diminui bi-exponencialmente, com uma semivida terminal de cerca de 8-10 h em indivíduos saudáveis (100).

Em indivíduos saudáveis, a depuração renal é responsável por aproximadamente 20% a 25% da eliminação plasmática total da galantamina. Estudos demonstraram que a eliminação deste fármaco é reduzida em indivíduos com função renal comprometida. Após administração oral ou intravenosa, cerca de 20% da dose é excretada inalterada na urina dentro de 24 horas (118).

Estudos farmacocinéticos indicam que a galantamina é eliminada principalmente por via renal, com uma pequena porção eliminada nas fezes, e que uma parte significativa do medicamento é metabolizada antes da excreção (100).

Precauções, contraindicações e populações especiais:

A galantamina requer ajustes de dose em doentes com comprometimento renal ou hepático. Em casos de insuficiência renal moderada a grave, as concentrações plasmáticas de fármaco podem aumentar, sendo contraindicado o seu uso em doentes com clearance de creatinina inferior a 9 mL/min (100,118).

Para doentes com comprometimento hepático moderado, recomenda-se iniciar o tratamento com 8 mg de cápsulas de liberação prolongada uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã, durante uma semana. Após esse período, deve-se manter a dose de 8 mg diários por mais quatro semanas, não excedendo 16 mg diários. O uso de galantamina é contraindicado em doentes com comprometimento hepático grave (100,118).

Reduções de dose podem ser necessárias em doentes tratados com inibidores potentes do CYP2D6 ou CYP3A4. Além disso, assim como outros inibidores da AChE, a galantamina deve ser administrada com cautela em doentes com cardiopatias e doenças respiratórias graves (100,118).

Efeitos Adversos

Os efeitos secundários gastrointestinais relacionados com a utilização de galantamina são náuseas, cólicas, salivação e vômitos. Outros efeitos frequentes são hipotensão, fraqueza muscular, depressão respiratória, convulsões e problemas cardíacos como bradicardia e hipotensão, diminuição do apetite e perda de peso (100).

Alguns doentes apresentaram reações cutâneas severas, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e a pustulose exantemática aguda generalizada. É crucial que os médicos alertem os doentes sobre os possíveis sinais dessas condições dermatológicas graves. Ao primeiro indício de erupção na pele, recomenda-se a suspensão imediata do uso. Esta medida preventiva visa garantir a segurança do doente e evitar o agravamento de potenciais reações adversas cutâneas (100,118).

Sobredosagem

Uma sobredosagem significativa de galantamina pode causar sintomas semelhantes aos de outros acetilcolinomiméticos, afetando o sistema nervoso central e parassimpático. Os sinais incluem fraqueza muscular, náuseas, vômitos, cólicas, salivação excessiva, lacrimejo, incontinência, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. A fraqueza muscular severa, associada a secreções brônquicas aumentadas e broncoespasmo, pode prejudicar gravemente a respiração (100).

Para casos graves de sobredosagem, pode-se usar atropina como antídoto, iniciando o tratamento com uma dose intravenosa de 0,5 a 1,0 mg e ajustando conforme necessário (100).

2.5.2. Antagonistas do recetor NMDA

O comportamento cognitivo no sistema nervoso central é regulado pelo glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do SNC. Entre os recetores ativados pelo glutamato temos NMDAR, que desempenha um papel fundamental em processos cognitivos como aprendizagem e memória. No entanto, a ativação excessiva dos NMDARs está associada à perda ou dano neuronal, podendo contribuir para o desenvolvimento de distúrbios neurológicos agudos e crónicos, como a demência. Em condições como a DA, a hiperestimulação destes neurónios devido ao excesso de influxo de cálcio pode danificar o fluxo cognitivo e, por conseguinte, agravar a condição do doente. Sendo assim, os antagonistas dos recetores NMDA podem ajudar na regulação do cálcio e na transmissão do sinal na sinapse, melhorando a cognição na DA (9,31,123).

2.5.2.1. Memantina¹¹

A memantina (**Figura 2.16**) foi aprovada para o tratamento da DA moderada a grave. Regula a atividade do glutamato, melhorando a memória, a atenção, o raciocínio e a linguagem (95). O seu princípio ativo, o cloridrato de memantina, atua como antagonista não competitivo dos recetores NMDA, modulando os efeitos dos níveis elevados de glutamato que podem levar à disfunção neuronal (9,123).

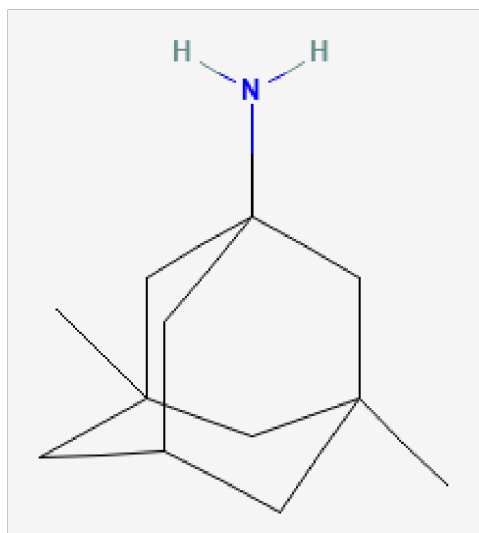


Figura 2.16: Estrutura química da memantina. Adaptado de (124)

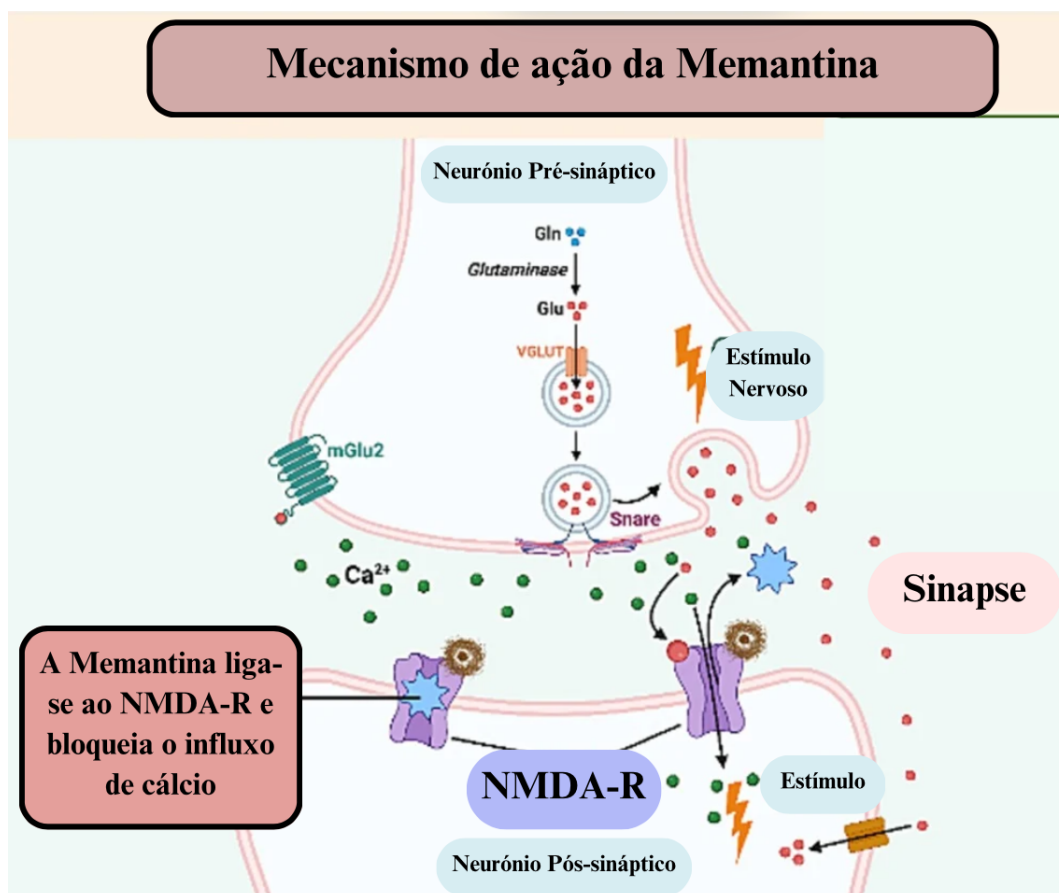
Ao bloquear os recetores NMDA, que são canais catiónicos dependentes de voltagem, evita assim a sua sobre-estimulação, reduzindo o influxo de cálcio nas células (**Figura 2.17**) (125,126). As células gliais do cérebro contêm transportadores de glutamato que ajudam a manter o gradiente transmembranar de iões de sódio (Na^+) e potássio (K^+) (9,127). O cálcio desempenha um papel crítico na patologia da demência, induzindo a morte celular neuronal induzida pela excitotoxicidade e a hiperfosforilação das proteínas τ (128,129).

A memantina é geralmente bem tolerada quando tomada por via oral e demonstrou boa eficácia clínica em vários estudos randomizados (128,129). Ela está comercializada em Portugal em 3 formas farmacêuticas diferentes, designadamente, comprimidos revestidos por película, comprimidos orodispersíveis e solução oral (gotas, 5 mg/0,5 ml) (123).

¹¹ Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos antedemência, código ATC: N06DX01.

A memantina na forma de comprimido revestido está disponível no mercado em três apresentações principais: (123,130)

- Comprimidos de 10 mg: Estes são utilizados como a dose de manutenção padrão ou para ajustes de dose em doentes com comprometimento renal moderado.
- Comprimidos de 20 mg: Estes são utilizados como dose de manutenção padrão em doentes que toleram bem o medicamento e não têm problemas renais significativos.
- Embalagem de início de tratamento: Esta apresentação especial contém uma combinação de comprimidos com diferentes dosagens - 5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg - todos na mesma caixa. Esta embalagem é especificamente projetada para facilitar o ajuste gradual da dose durante as primeiras semanas de tratamento, seguindo o esquema recomendado. A embalagem de início de tratamento é particularmente útil para novos doentes, pois permite uma titulação gradual da dose, o que pode ajudar a minimizar potenciais efeitos adversos e melhorar a tolerabilidade do medicamento (123).



Legenda: Gln – glutamina; Glu – glutamato; VGLUT – transportador de glutamato; NMDA-R: recetor NMDA

Figura 2.17: Mecanismo de ação da memantina. Adaptado de (9).

A solução oral de memantina é administrada através de uma bomba doseadora. Cada vez que a bomba é acionada, liberta uma dose específica do fármaco. Uma única ativação da bomba (também chamada de doseamento ou bombada) fornece 0,5 ml de solução que contém 5 mg de cloridrato de memantina o que equivale a 4,16 mg de memantina na sua forma base (123). Esta formulação permite um doseamento preciso e ajustável, facilitando a administração do fármaco, especialmente para doentes que possam ter dificuldades de deglutição (123,130).

Posologia e forma de administração:

O tratamento inicia-se com 5 mg diários, aumentando gradualmente ao longo de 4 semanas até à dose de manutenção recomendada de 20 mg por dia. O esquema de titulação é o seguinte (123,130):

- Semana 1: 5 mg/dia
- Semana 2: 10 mg/dia
- Semana 3: 15 mg/dia
- Semana 4 e seguintes: 20 mg/dia

O medicamento deve ser administrado uma vez por dia, preferencialmente à mesma hora com ou sem alimentos (123,130).

Precauções, contraindicações e populações especiais:

A memantina deve ser usada com cautela em doentes com epilepsia, histórico de convulsões ou fatores de risco para epilepsia. Também é necessária precaução em doentes com história de enfarte agudo do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão não controlada (123).

É aconselhável evitar o uso simultâneo de memantina com outros medicamentos que atuam como antagonistas dos NMDARs, como amantadina, cetamina ou dextrometorfano. Estes fármacos interagem com o mesmo alvo terapêutico o que pode potenciar os efeitos adversos, especialmente aqueles relacionados com o SNC. Esta interação pode resultar numa maior frequência ou intensidade das reações adversas (123,130,131).

A memantina pode interagir com diversos medicamentos, alterando os seus efeitos ou sendo afetada por eles. O seu uso pode potenciar os efeitos da L-dopa, agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos, enquanto pode reduzir a eficácia de barbitúricos e antipsicóticos.

Medicamentos como cimetidina, ranitidina, procaínamida, quinidina, quinina e nicotina podem aumentar os níveis séricos de memantina por competirem pelo mesmo sistema de transporte renal. A memantina pode reduzir os níveis séricos de hidroclorotiazida quando administrados juntos (123).

Além disso, foram relatados casos de aumento do rácio de normalização internacional (INR, do inglês *international normalized ratio*) em doentes a usar memantina e varfarina simultaneamente, embora uma relação causal não tenha sido comprovada. Recomenda-se a monitorização cuidadosa do tempo de protrombina ou INR em doentes que usam anticoagulantes orais em concomitância com memantina. Estas interações destacam a importância de uma avaliação médica cuidadosa ao prescrever memantina em conjunto com outros medicamentos (123).

O uso é contraindicado em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente. Em doentes com comprometimento renal moderado a grave, é necessário o ajuste de dose. Não são necessários ajustes em casos de comprometimento hepático leve a moderado, mas o uso não é recomendado em casos graves (123,130).

A memantina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária, e mulheres que tomam memantina não devem amamentar (123,130).

Farmacocinética

Quando administrado por via oral, o fármaco é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal e segue um perfil farmacocinético linear (132). A sua biodisponibilidade absoluta é cerca de 100%, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre 3 e 8 horas quando administrado na forma de libertação imediata (123). As cápsulas de libertação prolongada de cloridrato de memantina atingem a sua concentração plasmática máxima entre 9 e 12 horas após a administração de múltiplas doses (130).

A memantina apresenta uma extensão de ligação às proteínas plasmáticas na ordem de 45%. Cerca de 80% da memantina permanece inalterada na circulação sanguínea uma vez que a sua metabolização hepática é negligenciável. Isto resulta numa diminuição do potencial para interações medicamentosas (123).

No entanto, alguns metabolitos são produzidos. Os principais metabolitos identificados no ser humano são o N-3,5-dimetil-gludantano, uma mistura isomérica de 4- e 6-

hidroximemantina, e o 1-nitroso 3,5-dimetiladamantano. É importante referir que, apesar da formação destes metabolitos, nenhum deles demonstra atividade antagonística do NMDA, que é a principal ação farmacológica da memantina. Além disso, estudos realizados *in vitro* não detetaram qualquer metabolismo catalisado pelo citocromo P450, sugerindo que a memantina não é significativamente processada por este citocromo enzimático hepático (123,132).

A maior parte da memantina é excretada através da urina sem sofrer quaisquer alterações metabólicas. O seu tempo de semivida de eliminação varia entre 60 e 80 horas. O processo de clearance renal envolve secreção tubular ativa, que é modulada pela reabsorção tubular dependente de pH (123,130).

Sobredosagem:

A sobredosagem de memantina pode resultar em uma variedade de sinais e sintomas. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos potenciais efeitos ao usar memantina, seja isoladamente ou em combinação com outros medicamentos e/ou álcool (123,133).

As manifestações clínicas da sobredosagem podem incluir agitação, astenia, confusão, alucinações visuais, vertigem e, em casos mais graves, coma. Outros sintomas frequentemente observados são movimentos lentos, sonolência, tonturas, letargia e perda de consciência. Além disso, podem ocorrer alterações no eletrocardiograma, bradicardia e aumento da pressão arterial. Manifestações neuropsiquiátricas como psicose, inquietação também são possíveis. Sintomas físicos adicionais podem incluir marcha instável, vômitos e fraqueza generalizada. É crucial que os médicos estejam atentos a esta gama de possíveis efeitos para garantir um diagnóstico rápido e um tratamento adequado em casos de sobredosagem de memantina. (123,133).

O tratamento para a sobredosagem é sintomático, pois não há antídoto específico. Medidas como lavagem gástrica, uso de carvão ativado, acidificação da urina ou diurese forçada podem ser aplicadas (123,130).

Efeitos adversos:

As reações adversas mais frequentes incluem tonturas (6,3%), cefaleias (5,2%), obstipação (4,6%), sonolência e hipertensão. A maioria dos efeitos adversos são de intensidade leve a moderada. Outros efeitos menos comuns podem incluir fadiga, confusão, alucinações, vômitos, alteração da marcha e trombose venosa/tromboembolismo (31,123,130).

2.6. Fatores de risco não modificáveis da Doença de Alzheimer

Os especialistas acreditam que a demência de Alzheimer, tal como outras doenças e condições crônicas comuns, se desenvolve como resultado de múltiplos fatores e não de uma única causa. As exceções são os casos de Alzheimer relacionados com a trissomia 21 e os casos raros de doença de Alzheimer relacionados a mutações genéticas específicas (5).

Fatores de risco não modificáveis são características que não podem ser alteradas ou influenciadas por um indivíduo. Esses fatores geralmente estão relacionados com a composição genética, idade ou outras características inerentes de uma pessoa (5). A identificação destes fatores de risco é importante pois pode contribuir para a detecção precoce e diagnóstico da doença. Embora não possam ser alterados, a consciencialização sobre esses fatores pode ajudar os indivíduos a tomar medidas proativas para gerir o risco e potencialmente atrasar o início da DA (134).

Aqui estão alguns pontos-chave sobre os fatores de risco não modificáveis para a DA:

2.6.1. Idade

A idade é o fator de risco não modificável mais significativo para a DA. O risco de desenvolver Alzheimer duplica a cada 5 anos após os 65 anos de idade (135). A idade não é uma causa de Alzheimer, mas aumenta significativamente o risco de desenvolver a doença (136).

A percentagem de pessoas com demência de Alzheimer aumenta drasticamente com a idade. Cinco por cento das pessoas com idades entre 65 e 74 anos, 13,2% das pessoas com idades entre 75 e 84 anos, e 33,4% das pessoas com 85 anos ou mais têm demência de Alzheimer (20). No entanto, é importante notar que a demência de Alzheimer não é uma parte normal do envelhecimento, e a idade avançada por si só não é suficiente para causar demência de Alzheimer (137).

2.6.2. Genética

Fatores genéticos são um importante fator de risco não modificável. Pelo menos 20 genes estão associados a um risco aumentado de desenvolver a DA (136). Cerca de 70% do risco de desenvolver DA pode ser atribuído à genética (33).

A DA precoce geralmente ocorre devido a mutações em genes APP, PSEN1 e PSEN2, em que os sintomas tendem a desenvolver-se antes dos 65 anos e, por vezes, logo a partir dos

30 anos, enquanto a forma tardia da DA está associada principalmente a um polimorfismo no gene da ApoE, especialmente a presença do alelo $\epsilon 4$ (4,5,33). Estima-se que 1% ou menos das pessoas que vivem com demência de Alzheimer desenvolvam a doença como resultado de mutações em qualquer um dos três genes específicos (138), constituindo uma forma de demência de Alzheimer hereditária dominante ou autossômica dominante (139).

Na DA precoce, os indivíduos que herdaram uma mutação de Alzheimer nos genes descritos têm praticamente a garantia de desenvolver a doença se viverem uma vida normal. No entanto, foram recentemente relatados casos raros de indivíduos que têm uma destas mutações e não desenvolveram sintomas de demência até mais tarde na vida (138). As experiências destes indivíduos destacam a possibilidade de serem resistentes à demência de Alzheimer, apesar das mutações genéticas, e apontam para novas áreas de investigação para melhor compreender esse fenómeno (138).

- DA precoce

É devido à dominância autossômica de um dos três genes que codificam APP, PSEN1 e PSEN2. A mutação em qualquer um desses genes leva à clivagem incorreta da APP, levando a um aumento na razão $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, seja pelo aumento da expressão de $A\beta_{42}$, redução de $A\beta_{40}$, ou ambos (33). Esta desregulação favorece a deposição precoce de $A\beta$ no tecido cerebral, favorecendo a via amiloidogénica e a formação de placas senis (2,33,140).

O gene PSEN1 sofre mutação mais comumente, com mais de 200 mutações identificadas (9). A PSEN1 é uma proteína central que ativa o complexo γ -secretase, que desempenha um papel crucial na produção de $A\beta$ a partir da APP. Mutações no PSEN1 normalmente envolvem substituições de um único aminoácido, e mutações graves podem resultar da substituição de dois aminoácidos (9). As mutações do PSEN1 aumentam a proporção de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, diminuindo os níveis de $A\beta_{40}$ (9).

Por outro lado, mutações no gene PSEN2 são relativamente raras, com menos de 40 mutações identificadas (9). As mutações do PSEN2 desempenham um papel menor na produção de $A\beta$ em comparação com as mutações do PSEN1. Algumas mutações PSEN2, podem aumentar significativamente a atividade da γ -secretase e a relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Outras mutações do PSEN2 são polimorfismos raros e não têm efeito sobre $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ ou a relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, não sendo por isso consideradas patogénicas (9).

- DA tardia

A ApoE é uma proteína envolvida no metabolismo lipídico codificada pelo gene ApoE, localizado no cromossoma 19 (9,33). Encontram-se descritos três alelos ApoE: ϵ_2 , ϵ_3 e ϵ_4 , dando origem às isoformas ApoE2, ApoE3 e ApoE4, respetivamente. O alelo ϵ_4 é o principal fator de risco para DA de início tardio (33,140).

Cada pessoa herda uma das três formas (alelos) do gene APOE (ϵ_2 , ϵ_3 e ϵ_4) de cada progenitor, resultando em seis pares possíveis de APOE: ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 e ϵ_4/ϵ_4 (5).

A presença do alelo ϵ_4 da APOE ϵ_4 em heterozigotas e homozigotas aumenta o risco em 3% e 15%, respectivamente, do desenvolvimento da DA. Uma cópia do APOE ϵ_4 aumenta a probabilidade de desenvolvimento da DA em aproximadamente três vezes, enquanto duas cópias aumentam o risco em oito a doze vezes. Porém, é importante referir que ter o alelo ϵ_4 do APOE não garante que um indivíduo desenvolverá demência de Alzheimer (2,4).

Ter a forma ϵ_2 pode diminuir o risco em comparação com as formas ϵ_3 ou ϵ_4 (141). Indivíduos com a forma ϵ_2 que desenvolvem demência de Alzheimer geralmente ocorre mais tardiamente na vida do que aqueles sem a forma ϵ_2 (5). Considera-se que a forma ϵ_3 exerce um efeito neutro no risco de demência de Alzheimer (137).

As causas da associação entre a ApoE e o aparecimento da demência ainda não são totalmente compreendidas, embora alguns mecanismos tenham sido propostos e apresentem resultados consistentes em estudos clínicos e *in vitro*. De entre esses estudos, alguns mostram que a ApoE é capaz de se ligar ao peptídeo A β (33).

Enquanto a isoforma ApoE4 se liga ao peptídeo A β promovendo a sua polimerização em fibrilas e a sua deposição, as formas ApoE2 e ApoE3 são mais eficientes em promover a depuração desse peptídeo, reduzindo a sua deposição no tecido cerebral (33). A ApoE tem efeitos neuroprotetores e é capaz de atuar no desenvolvimento dos neurónios, sendo que a ApoE2 e a ApoE3 apresentam desempenho melhor que a ApoE4 (33). Além disso, observa-se que fragmentos de ApoE gerados por protease apresentam efeitos tóxicos, o que pode levar à lesão neuronal e favorecer a deposição do peptídeo A β (33,140).

2.6.3. Gênero

Vários estudos epidemiológicos demonstram que a degenerescência neurológica e os sintomas clínicos ocorrem mais rapidamente nas mulheres (142). As mulheres representam aproximadamente dois terços de todos os doentes com Alzheimer e têm quase duas vezes mais probabilidade de desenvolver a doença em comparação aos homens (143). Alguns investigadores acreditam que tal é devido a uma maior esperança de vida das mulheres, no entanto, há indícios de que a progressão mais rápida se deve à vulnerabilidade neurobiológica das mulheres na pós-menopausa (142).

As hormonas sexuais desempenham um papel importante na DA. Os níveis de estrogénio diminuem durante a menopausa, o que pode aumentar o risco de Alzheimer nas mulheres (142,143). Em contraste, os andrógenos (hormonas sexuais masculinas) são neuroprotetores na vida tardia e podem ajudar a preservar a saúde e a função cerebral nos homens (143).

Diferenças genéticas também podem contribuir para as diferenças encontradas entre sexos (143). Embora homens e mulheres tenham a mesma probabilidade de ter a variante do gene ApoE4, o seu efeito no risco de demência parece ser maior nas mulheres do que nos homens. As razões para esta diferença não são totalmente compreendidas. (143,144).

As comorbilidades associadas também variam. As mulheres têm mais probabilidade de experimentar depressão e ansiedade, o que pode aumentar o risco de Alzheimer (142,145). Em contrapartida, os homens têm mais probabilidade de experimentar demência vascular, que está associada a doenças cardiovasculares (145).

2.6.4. História Familiar

Uma história familiar de demência de Alzheimer não é necessária para que um indivíduo desenvolva a DA. No entanto, os indivíduos que têm ou tiveram um dos pais ou irmãos (parente de primeiro grau) com demência de Alzheimer, têm maior probabilidade de desenvolver a doença (5,134). Indivíduos que apresentem mais de um parente de primeiro grau com demência de Alzheimer correm um risco ainda maior. Um grande estudo de base populacional descobriu que ter um pai com demência de Alzheimer aumenta o risco de desenvolver a doença, independentemente de fatores de risco genéticos conhecidos (como por exemplo, a presença de APOE4) (146).

Quando as doenças ocorrem em famílias, a hereditariedade (genética) e os fatores não genéticos partilhados (por exemplo, acesso a alimentos saudáveis e hábitos relacionados com a atividade física) podem desempenhar um papel importante (5).

2.7. Fatores Modificáveis da Doença de Alzheimer

Os fatores de risco modificáveis da DA abrangem diversos aspetos do estilo de vida e condições de saúde adquiridas ao longo da vida. Tais fatores, quando prevenidos ou controlados, podem reduzir significativamente o risco de desenvolvimento da doença (33). A seguir, são descritos alguns dos principais fatores de risco modificáveis, juntamente com as evidências que associam esses fatores ao aumento ou diminuição do risco de DA.

2.7.1. Obesidade

A obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura corporal, geralmente devido ao consumo excessivo de calorias em relação ao seu gasto energético, e pode ser medida pelo Índice de Massa Corporal (IMC) (9). Estudos demonstram que a obesidade, especialmente na meia-idade, está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de demência décadas mais tarde (147). A obesidade contribui para a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, o que pode promover isquemia, perda de memória e demência vascular (9).

2.7.2. Sedentarismo

A inatividade física está fortemente associada ao risco aumentado de DA (33). Por outro lado, a prática de atividades físicas regulares pode reduzir o risco de Alzheimer em até 45% (33,148). Os benefícios do exercício incluem a redução da pressão arterial, da obesidade e da atividade pró-inflamatória, para além da melhoria do perfil lipídico e da função endotelial. O exercício físico aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, leva a uma melhor oxigenação de áreas importantes para a função cognitiva. Além disso, o exercício pode aumentar os níveis de fatores neurotróficos¹², como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que são cruciais para a saúde cerebral pois, estimulam a neurogênese e a plasticidade sináptica, ajudando a prevenir a DA (33).

¹² Os fatores neurotróficos são proteínas endógenas e solúveis que regulam a sobrevivência, o crescimento, a plasticidade morfológica ou a síntese de proteínas para funções diferenciais dos neurónios (352).

2.7.3. Tabagismo

Embora estudos iniciais tenham sugerido um possível efeito protetor do tabagismo contra a DA, pesquisas mais recentes indicam que o tabagismo aumenta significativamente o risco de Alzheimer (149,150).

Os fumadores têm uma probabilidade de desenvolver demência de até 45% superior comparativamente aos não-fumadores (135). O tabagismo promove o stress oxidativo, a neuroinflamação e o aparecimento de doenças cerebrovasculares, todas elas associadas ao aumento do risco de desenvolvimento da DA (33).

2.7.4. Dieta

Uma dieta saudável desempenha um papel crucial na prevenção da DA. Dietas ricas em gorduras saturadas, açúcar e sal podem aumentar o risco de doenças crónicas, incluindo diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares, que, por sua vez, são fatores de risco da DA (135). Em contrapartida, a dieta mediterrânea e a dieta MIND (mente), uma combinação das dietas mediterrânea e DASH (do inglês, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), estão associadas a um menor risco de demência (123). Ambas dietas recomendam uma ingestão reduzida de carne, doces e laticínios, e uma ingestão elevada de fruta, legumes, leguminosas, cereais integrais, frutos secos, azeite e peixes (33,135).

Estudos sobre o papel da nutrição na DA relatam que nutrientes como antioxidantes (vitaminas C e E), vitaminas do complexo B (B6 e B12), ácidos gordos insaturados e óleo de peixe, diminuem o risco de DA, enquanto ácidos gordos saturados, colesterol e ingestão de alimentos com um alto teor calórico foram associados ao aumento do risco de DA (9,33).

A desnutrição é outro fator de risco para a DA. A deficiência de nutrientes como ácido fólico, vitamina B12 e vitamina D pode causar diminuição da função cognitiva, além do facto de doentes com DA sofrerem de problemas associados à alimentação e deglutição, o que pode aumentar o risco de desnutrição (9).

2.7.5. Consumo de Álcool

Diversos estudos sugerem que o consumo crónico e excessivo de álcool, especialmente em níveis que causam danos hepáticos, pode agravar e promover a patologia da DA, estando relacionado fortemente ao declínio cognitivo e atrofia cerebral (151,152).

Entre os mecanismos pelo qual o álcool afeta o cérebro e a patologia da DA, destacam-se a modulação das vias de sinalização celular, bem como a ativação de GSK3 β , AKTe CDK5. Além disso, o álcool interfere com o recetor IGF (que estimula a secreção de insulina pelo pâncreas), influencia a geração de A β , promove a ativação microglial e compromete a integridade da BHE (152).

Embora menos explorados, os efeitos periféricos do álcool e o seu impacto subsequente na DA estão a ganhar atenção crescente na comunidade científica. A relação entre os níveis periféricos e cerebrais de beta-amiloide (A β) na doença de Alzheimer (DA) é complexa e bidirecional. O A β pode ser transportado do cérebro para a periferia e vice versa, através da barreira hematoencefálica (BHE), principalmente pelos recetores RAGE, para entrada no cérebro, e LRP1 (proteína 1 relacionada com as lipoproteínas de baixa densidade), para saída do cérebro (152).

O fígado desempenha um papel crucial neste processo, sendo capaz de tanto produzir quanto remover A β da circulação. Condições como esteatose hepática, causada por alcoolismo crónico ou obesidade, podem alterar a expressão de LRP1 (proteína 1 relacionada com as lipoproteínas de baixa densidade) e APP no fígado, potencialmente transformando-o em uma fonte significativa de A β periférico. Além disso, a inflamação periférica, particularmente a induzida pelo álcool através da produção de TNF- α , pode contribuir para a patologia da DA ao promover neuroinflamação e disfunção da BHE. Estes achados sugerem que intervenções visando a redução dos níveis periféricos de A β e da inflamação sistêmica podem ter potencial terapêutico na prevenção e tratamento da DA (152).

2.7.6. Depressão e Ansiedade

A depressão e ansiedade, especialmente em fases precoces da vida, são consideradas fatores de risco para a DA (135). Estudos sugerem que o stress crónico (ansiedade) caracterizado por níveis elevados de cortisol causados pela hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, poderiam estar associados a um aumento da deposição de A β no cérebro, contribuindo para a neurodegeneração característica da DA (33).

Além disso, foi observado em doentes que tiveram depressão *major* na meia-idade, atrofia do hipocampo e deposição de A β , o que indica uma desregulação no metabolismo de A β nesses indivíduos (33).

2.7.7. Fatores Psicossociais

Baixos níveis de educação, isolamento social e baixa atividade intelectual estão associados a um risco aumentado de DA. A "reserva cognitiva" é o conceito de que a estimulação mental ao longo da vida, que advém da educação formal, de atividades intelectualmente desafiadoras e da interação com diferentes grupos sociais, pode proteger o cérebro contra os danos da demência. Pessoas com maior complexidade no trabalho e um envolvimento social mais ativo apresentam um risco reduzido de desenvolver Alzheimer (33,135,151).

Além disso, um elevado envolvimento na sociedade implica um melhor apoio social, o que conduz a um melhor acesso a recursos e bens materiais, além de proporcionar estimulação afetiva e intelectual que pode influenciar a função cognitiva e promover diferentes resultados na saúde. Esse impacto manifesta-se através de múltiplas vias comportamentais, psicológicas e fisiológicas. As interações sociais podem influenciar hábitos e estilos de vida, o apoio social pode melhorar o bem-estar mental e a resiliência emocional, e as relações sociais positivas podem afetar processos biológicos fundamentais como a resposta ao stress e a função imunitária (151,153).

O risco de demência e de DA é maior em pessoas idosas com isolamento social crescente que têm contactos menos frequentes e insatisfatórios com familiares e amigos (151). Um estudo de coorte efetuado por Håkansson *et al.* (2009) (154) mostra que os indivíduos viúvos têm um risco acrescido de desenvolver DA em comparação com os indivíduos casados ou que vivem em união de facto (33).

2.7.8. Dislipidemias

A presença de dislipidemias, particularmente níveis elevados de colesterol, tem sido associada ao aumento do risco de DA (155). O colesterol elevado na meia-idade pode comprometer a integridade da barreira hematoencefálica, facilitando a deposição de placas de A β e a neuroinflamação. Além disso, a disfunção da BHE associada a altos níveis de colesterol pode levar à formação de emaranhados neurofibrilares e ao declínio cognitivo (155,156).

2.7.9. Hipertensão

A hipertensão na meia-idade também está associada a um risco aumentado de desenvolver DA (135). Estudos longitudinais mostram que a hipertensão na meia-idade afeta negativamente o desempenho cognitivo em idades avançadas. A hipertensão pode causar

alterações nas paredes vasculares, levando à hipoperfusão cerebral, isquemia e hipoxia, contribuindo para a acumulação de proteínas associadas à DA, como APP e A β (157). A disfunção na BHE também é associada à hipertensão e ao desenvolvimento da DA (33,158).

2.7.10. Doenças Cardiovasculares (DCV)

Doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, são fatores de risco importantes para a DA (151). As DCV podem causar danos cerebrais por meio de hipoperfusão e hipóxia, resultando em lesões neurais e maior risco de demência (9). Além disso, os fatores de risco vasculares associados à DA, como hipertensão e aterosclerose, causam danos adicionais, levando à hipoperfusão cerebral progressiva. Com o tempo, a perturbação homeostática e hemodinâmica danifica a vasculatura cerebral, o que perturba o aporte de macromoléculas necessárias para manter a atividade neuronal. O stress oxidativo subsequente danifica as membranas celulares, levando à morte de células neuronais e astrogliais o que culmina no declínio cognitivo observado na DA (158).

A disfunção cerebrovascular afeta a permeabilidade da BHE, dificultando a remoção de neurotoxinas como a A β . Além disso, a hipoperfusão cerebral aumenta a expressão de APP, contribuindo para a neurodegeneração (71,156).

Anormalidades vasculares estão presentes em pelo menos 50% dos casos de DA, tornando-se inclusivamente mais prevalentes com o aumento da idade do diagnóstico (158). Lesões vasculares, como angiopatia amiloide cerebral e degeneração microvascular, estão frequentemente presentes em casos de DA (71).

2.7.11. Diabetes

A diabetes é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da DA. Características patológicas como resistência à insulina, hiperglicemia e disfunções no metabolismo da glicose estão ligadas à produção de A β , tauopatia, neuroinflamação e comprometimento cognitivo (71).

Pessoas com DM2 têm, em média, o dobro da probabilidade de desenvolver demência em comparação com aquelas sem diabetes (135,159). Estudos epidemiológicos mostram uma associação clara entre a DM2 e o risco elevado de desenvolver DA, referindo que a diabetes aumenta o risco de desenvolver demência em até 11% (159,160). Observou-se também que o

risco relativo (RR¹³) é maior em homens (RR = 2,27) do que em mulheres (RR = 1,37) (161), e entre 13% e 20% das pessoas com demência têm comorbidade com diabetes (7).

Modelos em animais demonstram que a deficiência de insulina ou resistência à insulina pode aumentar a atividade de secretases e diminuir a eliminação de A β , levando à sua acumulação cerebral (162). A resistência à insulina também promove a hiperfosforilação da proteína τ , favorecendo a formação de NFTs (162).

Estudos relatam que os produtos finais de glicação avançada (AGEs) induzem a morte neuronal através da ativação de vias de morte celular, além de estimular o processamento de APP através do aumento da expressão dos complexos β e γ -secretases (BACE e PSEN1), num processo que envolve a geração de ROS (163).

Os AGEs são o resultado da reação de Maillard entre hidratos de carbono e proteínas. Na diabetes, o estado hiperglicêmico cria um ambiente favorável para a formação de AGEs pois o excesso de glicose na corrente sanguínea reage de forma não enzimática com proteínas, lípidos e ácidos nucleicos. Este processo, conhecido como glicação, é acelerado em doentes diabéticos devido aos níveis persistentemente elevados de glicose no sangue (3,163).

A diabetes não controlada está associada a uma deterioração cognitiva acelerada. Estudos indicam que quanto mais cedo a diabetes se desenvolve, maior é o risco de demência (164). Além disso, a deterioração cognitiva é mais acentuada em casos de diabetes avançada e grave, sugerindo que a gravidade da condição está diretamente relacionada ao risco de danos cerebrais (13).

Diante dessas evidências, a relação entre a DM2 e a DA é tão próxima que alguns investigadores propõem o termo "diabetes tipo 3" para descrever a DA resultante da resistência à insulina no cérebro (11).

O conceito de diabetes *mellitus* tipo 3 (DM3), sugere a presença de uma síndrome metabólica que leva à resistência progressiva à insulina no cérebro, com consequente comprometimento dos processos centrais de sinalização da insulina, acumulação de neurotoxinas e stress neuronal, resultando num curso de neurodegeneração (11).

¹³ O RR é uma medida estatística utilizada em estudos epidemiológicos para comparar a incidência de um evento entre dois grupos

3. Resistência à insulina e Doença de Alzheimer

3.1. Papel da insulina no cérebro

A insulina é uma hormona polipeptídica de extrema importância para o ser humano, reconhecida pelo seu papel na regulação da homeostase da glicose nos tecidos periféricos por meio da estimulação da captação de glicose em tecidos sensíveis à insulina, como o músculo esquelético e o tecido adiposo, e inibição da síntese e liberação de glicose pelo fígado (165,166). Produzida principalmente pelas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas, a insulina é composta por duas cadeias polipeptídicas ligadas por 2 pontes dissulfeto. No entanto, o seu papel vai muito além do metabolismo da glicose, especialmente no que diz respeito ao SNC (11,166).

No cérebro, a insulina desempenha múltiplas funções importantes. Ela regula a ingestão alimentar, o peso corporal, os hábitos alimentares e a homeostase energética. Além disso, afeta os neurotransmissores e a quantidade dos seus recetores, atuando na regulação da memória (17). A insulina também está envolvida no crescimento e reparação celular, na ativação de células estaminais neuronais e no prolongamento das dendrites dos neurónios (159). Além disso, ela influencia a sobrevivência celular através da modulação de vias apoptóticas e dos intermediários envolvidos na cascata apoptótica (11).

Embora não seja a principal função no cérebro, a insulina pode promover a captação de glicose através da regulação do transportador de glicose 4 (GLUT4) (167). Os transportadores GLUT, também conhecidos como transportadores de glicose, são uma família de proteínas membranares que facilitam o transporte de glicose através das membranas celulares por difusão facilitada. São classificados em três classes principais com base na semelhança da sequência proteica e na especificidade dos seus substratos - Classe I: GLUT1-4 e GLUT14; Classe II: GLUT5, 7, 9 e 11; Classe III: GLUT6, 8, 10, 12 e 13. De todos os diferentes transportadores, o GLUT4 é o principal transportador de glicose regulado pela insulina, responsável pela captação de glicose no tecido adiposo, músculo esquelético e no músculo cardíaco (168).

Porém, no cérebro, o GLUT4 é apenas expresso em certos neurónios (ex. neurónios do hipocampo) e não é considerado o principal transportador de glicose no cérebro. Este papel é desempenhado principalmente pelos principais GLUTs expressos no cérebro, o GLUT-1 (presente nos astrócitos) e o GLUT-3 (presente nos neurónios), independentemente da insulina (167). Sendo assim, a insulina deve ter outras ações no cérebro.

A maior parte da insulina presente no cérebro é de origem periférica, atravessando a BHE por transporte ativo mediado por transportadores saturáveis e termosensíveis presentes nos capilares cerebrais (13,17). Este transporte pode ser influenciado por fatores como diabetes, obesidade e inflamação (17,166). Estudos mostram que os níveis de insulina no LCR aumentam proporcionalmente com a insulina no sangue após a infusão periférica de insulina (11). Logo, apesar da concentração de insulina no LCR ser significativamente inferior aos níveis plasmáticos, ambos estão intimamente interligados (7). Embora a produção de insulina no próprio cérebro seja um tema de debate, estudos em roedores encontraram evidências da presença de ARNm da insulina em áreas específicas do cérebro, sugerindo uma possível biossíntese local (169,170).

Os recetores de insulina (RI) são abundantes em várias regiões cerebrais, principalmente no bulbo olfativo, hipocampo, neocórtex, hipotálamo e cerebelo (171). Esta distribuição ampla sugere que a insulina tem um papel importante na cognição, memória e funções metabólicas (11). Os RI podem ser subdivididos em duas isoformas: RI-A, encontrada no sistema nervoso adulto, e RI-B, expressa principalmente no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético bem como nos astrócitos, embora a um nível inferior (171).

A sinalização da insulina no cérebro é um processo complexo e crucial para várias funções neurológicas (7). Uma vez no cérebro, a insulina liga-se à subunidade α extracelular do seu recetor, desencadeando uma série de eventos moleculares. Esta ligação resulta em alterações conformacionais do recetor e na autofosforilação de tirosina cinases ativadoras, acopladas na subunidade β intracelular do RI (172). Este processo ativa o recetor que irá fosforilar os substratos dos recetores de insulina (IRS1-IRS4), sendo as formas mais abundantes o IRS-1 e IRS-2 (171). Isto resulta na ativação das cascatas de sinalização envolvidas na melhoria da plasticidade sináptica e na regulação da neuroinflamação (13).

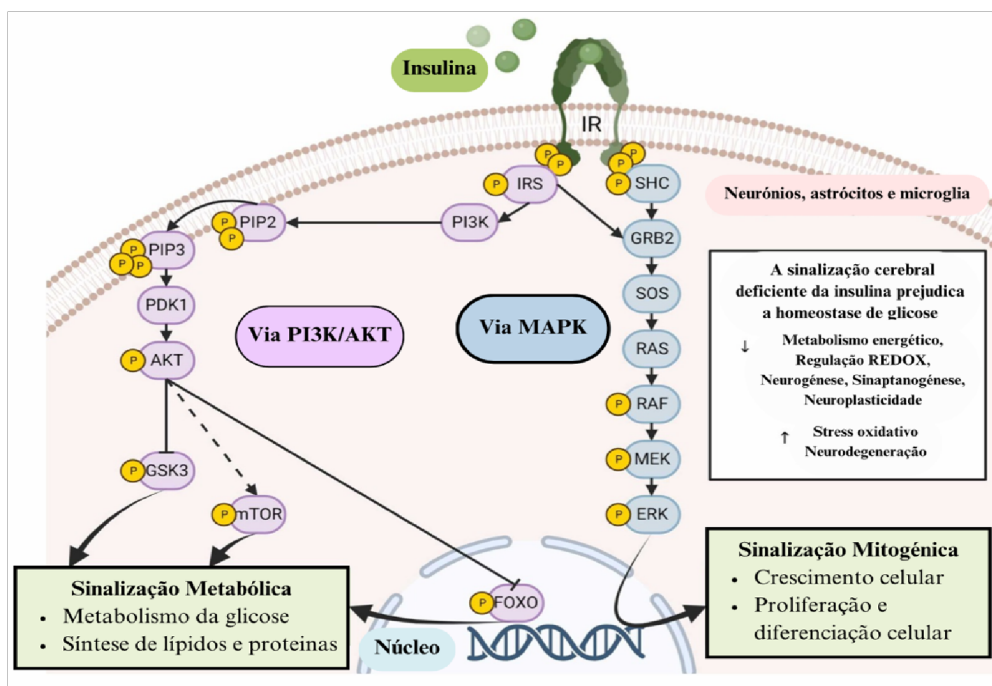
As principais vias de transdução do sinal da insulina ativadas pelos IRS são **(Figura 3.1)** (173):

1. A via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K)/proteína cinase B (AKT), responsável pelo metabolismo e pela síntese de lípidos e proteínas (171);
2. A via Raf/MEK/proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK), que influencia o crescimento celular, a sobrevivência e a expressão genética (171).

Estas vias de sinalização são fundamentais para diversos processos celulares, como o metabolismo, crescimento e diferenciação neuronal, plasticidade sináptica e neuroprotecção (7).

Como resultado da ativação das vias de sinalização, a insulina exerce efeitos benéficos no cérebro uma vez que regula positivamente os processos inflamatórios, reduz o stress oxidativo, melhora a função mitocondrial, inibe a apoptose, promove mecanismos envolvidos no crescimento e diferenciação celular, preservação sináptica, melhora a sobrevivência neuronal e fortalece as funções de memória e aprendizagem (11,13). Sendo assim, as disfunções nos processos mediados pelos recetores de insulina podem resultar em uma variedade de distúrbios cognitivos (159).

No cérebro, a insulina é maioritariamente degradada pela enzima de degradação da insulina (IDE). Esta enzima ajuda a regular os níveis de insulina e a sua sinalização, degradando o excesso de insulina no cérebro (174). Por outro lado, a sinalização da insulina é responsável pela regulação dos níveis de IDE através da via fosfatidilinositol-3 cinase (PI3K). Quando a insulina se liga ao seu recetor, ativa a PI3K, o que leva a um aumento da expressão de IDE (175–177). Alterações na via PI3K/AKT, em particular, tem sido associada à patogénese da DA e à disfunção cognitiva (7).



Legenda: IR – recetor de insulina; IRS – substrato do recetor de insulina; PI3K – fosfatidilinositol 3-cinase; PIP2 – fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PIP3 – fosfatidilinositol 4,5-trifosfato; PDK1 – proteína cinase-1 dependente de fosfoinosítido; AKT – proteína cinase B; GSK3 – glicogénio sintase cinase 3; FOXO – fatores de transcrição da família “forkhead box”; MAPK – proteína cinase ativada por mitogénio; GRB2 – proteína 2 ligada ao receptor de fator de crescimento; SOS – proteínas da família “son of sevenless”; RAF – proto-oncogene serina/treonina-proteína cinase; MEK – proteína cinase da proteína cinase ativada por mitogénio; ERK – proteína cinase regulada por sinal extracelular

Figura 3.1: Vias de sinalização da insulina. Adaptado de (173).

3.2. Resistência à insulina

A resistência à insulina é caracterizada pela diminuição da capacidade dos tecidos de responderem à ação da insulina (159,178). Este fenómeno é comum e está intimamente associado à obesidade, frequentemente precedendo o desenvolvimento da DM2 (11,178).

Muitos estudos epidemiológicos concluíram que a obesidade é um dos principais fatores de risco para a DM2, com pessoas obesas tendo até 80 vezes mais probabilidade de desenvolver a doença (179). A obesidade, especialmente o excesso de gordura abdominal, leva a um aumento na produção de substâncias inflamatórias que prejudicam a sinalização da insulina nas células. À medida que as células se tornam menos responsivas à insulina, o pâncreas produz mais insulina para compensar, causando hiperinsulinemia. Com o tempo, isso pode levar à exaustão pancreática e à progressão para a DM1 (178).

A DM2, como outras doenças metabólicas, é uma doença complexa. Embora o acúmulo ectópico¹⁴ de lípidos em tecidos periféricos pareça ser a principal causa da resistência à insulina, a acumulação de lípidos no fígado e no músculo esquelético também contribuem para a patologia ao aumentar processos inflamatórios, provocar stress oxidativo e formação de ROS (178).

A resistência à insulina não só afeta a regulação da glicose no corpo, mas também tem implicações significativas para o cérebro estando relacionada a déficits de memória e declínio cognitivo, sintomas comuns na DA (11,159).

Foi observado nos doentes com DA níveis aumentados de insulina plasmática e níveis diminuídos de insulina no LCR (180). Isto pode sugerir que na DA, o transporte de insulina pela BHE possa estar prejudicado. Outros estudos também demonstraram que os níveis de insulina no cérebro e a sinalização dos recetores de insulina estão diminuídos na DA (181). Outro estudo revelou que adultos com DA apresentam redução da sensibilidade periférica à insulina e hiperinsulinemia, tanto em jejum quanto após um teste oral de tolerância à glicose (180).

Mais recentemente, as descobertas do grupo de Suzanne Crafts mostraram que os níveis de insulina no LCR são reduzidos nas fases iniciais da DA ou no DCL e as dietas ricas em gorduras e açúcar reduzem os níveis de insulina no LCR em adultos saudáveis o que foi associado a déficits cognitivos (182). Não está claro se as alterações nos níveis periféricos de

¹⁴ Acúmulo ectópico de lípidios: acúmulo de gordura em locais atípicos do corpo

insulina refletem alterações nos níveis cerebrais de insulina (183). No entanto, níveis diminuídos de insulina e RI são encontrados no LCR de doentes com DA devido à hiperinsulinemia periférica a longo prazo e à diminuição do transporte de insulina através da BHE (176). Adicionalmente, observou-se em doentes com DA, redução do número de IR ou IR mal posicionados no cérebro (não localizados na superfície da membrana), além de uma menor afinidade desses recetores pela insulina (184).

Estudos antigos revelam que ratos obesos e hiperinsulinêmicos apresentam uma redução no número de RI na BHE. Tendo em conta o importante papel dos RI para o transporte de insulina através da BHE, a redução desses recetores nos ratos obesos poderia explicar a diminuição observada na captação de insulina no LCR desses animais. Esta descoberta fornece uma possível explicação para a alteração no metabolismo da insulina no cérebro dos ratos obesos, ligando a obesidade e a resistência à insulina periférica às alterações no transporte de insulina para o SNC que potencialmente poderão resultar em níveis cerebrais mais baixos de insulina e DA. No entanto, os mecanismos subjacentes a esta diminuição de recetores na BHE ainda não foram completamente elucidados e requerem investigação adicional (185).

Sendo assim é importante notar que a resistência à insulina no cérebro pode ocorrer independentemente da resistência à insulina periférica. Fatores como obesidade, inflamação e níveis elevados de triglicéridos no sangue podem influenciar o transporte de insulina através da BHE, potencialmente contribuindo para a resistência à insulina cerebral (7).

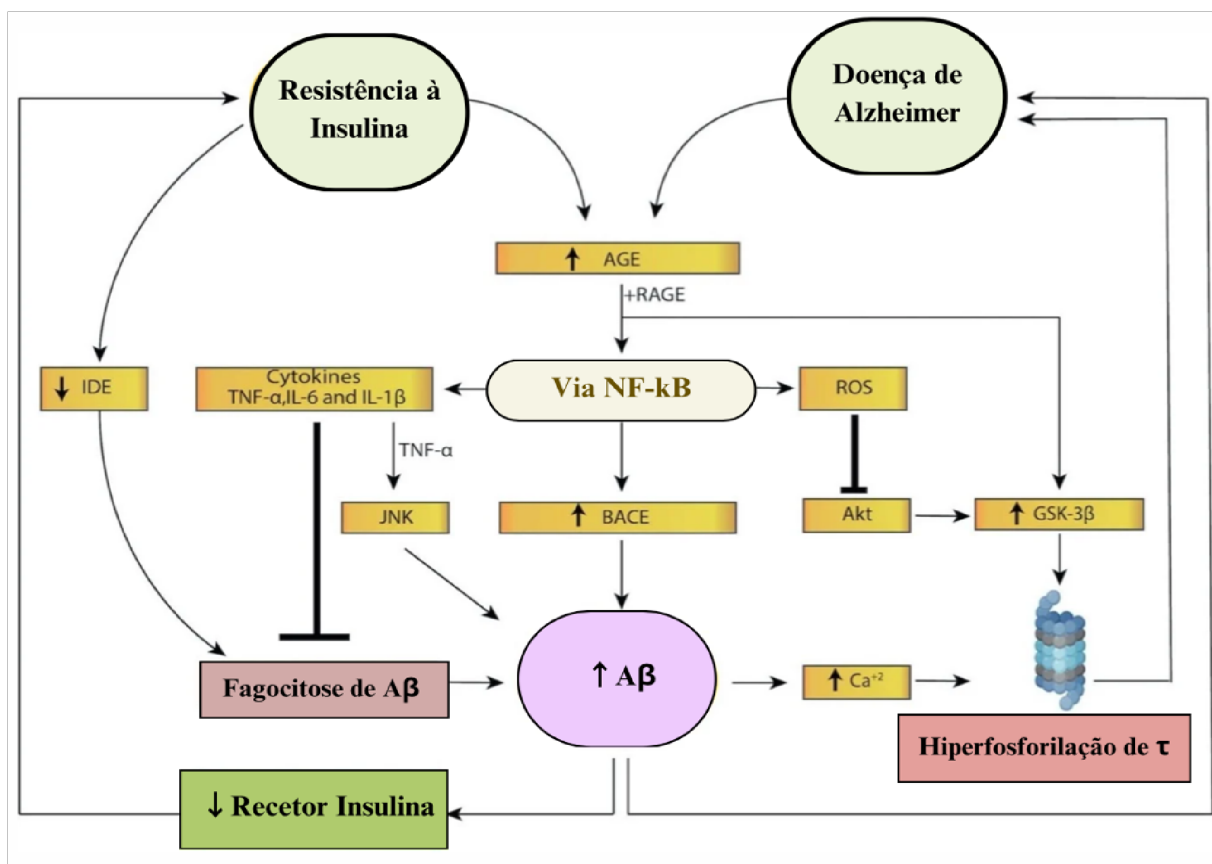
No contexto do SNC, a resistência à insulina pode manifestar-se de várias formas. A insulina desempenha um papel crucial no cérebro, influenciando funções como a cognição, memória e regulação metabólica. Quando ocorre resistência à insulina, estes processos podem ser comprometidos podendo dar origem a uma variedade de distúrbios cerebrais, incluindo défices de aprendizagem e memória, que são características frequentemente associadas à DA (11).

A resistência à insulina desempenha um papel significativo nas características patológicas da DA, influenciando a agregação de placas A β extracelulares e a proteína τ intracelular (7,11).

A sinalização da insulina induz a produção da IDE, que além de degradar a insulina, também degrada a proteína A β (7,159). A hiperinsulinemia periférica pode regular negativamente a captação de insulina através da BHE e reduzir os níveis de insulina no cérebro

(186). Isto pode resultar na diminuição dos níveis de IDE provocando uma diminuição da degradação da proteína β -amilóide e um aumento dos depósitos de proteína β -amilóide que contribuem para a neurodegeneração (**Figura 3.2**) (7,159).

Por outro lado, a resistência à insulina está associada à patologia τ . A sinalização prejudicada da insulina leva à redução da fosforilação da AKT, resultando em maior atividade da glicogénio sintase cinase 3 beta (GSK3 β), que induz a hiperfosforilação da τ (**Figura 3.2**). Este processo é um fator chave na formação de emaranhados neurofibrilares, que causam disfunção neuronal e morte celular (7,13).



Legenda: IDE – enzima de degradação da insulina; $A\beta$ – beta-amilóide; AGE – produtos finais de glicação avançada; ROS – espécies reativas de oxigênio; TNF - fator de necrose tumoral; IL – interleucina; JNK – cinase c-Jun N-terminal; NF- κ B – fator nuclear kappa B; BACE – beta-site APP cleaving enzyme; AKT – proteína cinase B; GSK-3 β – cinase glicogénio sintetase 3 β .

Figura 3.2: Relação patológica entre a resistência à insulina e a doença de Alzheimer. Tanto a resistência à insulina como a doença de Alzheimer levam à ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), ao aumento da secreção de citocinas e ao aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), desencadeando um aumento da beta amiloide (amilóide β) e da hiperfosforilação da tau. Além disso, a resistência à insulina reduz os níveis da enzima de degradação da insulina (IDE), resultando numa fagocitose deficiente da amiloide β . Níveis mais elevados de amiloide β , por sua vez, levam a uma diminuição da expressão do recetor de insulina, o que resulta em resistência à insulina, criando um círculo vicioso. Adaptado (176).

Além disso, a hiperglicemia periférica leva a um aumento da síntese de diacilglicerol (DAG), responsável por ativar várias isoformas da proteína cinase C (PKC). No contexto da DA, foi demonstrado que a ativação da PKC influencia o processamento da APP e a fosforilação da τ . Inicialmente, a ativação da PKC pode promover o processamento não amiloidogénico da APP, reduzindo potencialmente a produção de $A\beta$. No entanto, a ativação crónica da PKC pode também contribuir para a hiperfosforilação da τ , outra característica patológica da DA (187).

Adicionalmente, a resistência à insulina exacerba a neuroinflamação, criando um ambiente favorável para a deposição de $A\beta$ e a hiperfosforilação de τ . Este estado inflamatório aumenta o stress oxidativo e a secreção de citocinas, acelerando ainda mais a acumulação destas proteínas nocivas (**Figura 3.2**) (13,176).

Esses mecanismos interligados destacam a complexidade da resistência à insulina na DA, sugerindo que a resistência à insulina pode ser um fator comum entre diabetes e DA (**Figura 3.2**) (176). A compreensão desses processos é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que possam retardar a progressão da DA ou prevenir as suas complicações (7).

3.2.1. Resistência à insulina e a IDE

A IDE é responsável pela degradação enzimática da proteína $A\beta$ extracelular e intracelular, protegendo contra a formação de agregados $A\beta$ tóxicos (176,188). A IDE pode clivar os peptídeos $A\beta$, tornando-se um candidato à ligação fisiopatológica entre a DA e a DM2, uma vez que esta enzima também é responsável pela degradação da insulina no cérebro (189).

A insulina aumenta os níveis de proteína IDE através da via da fosfatidilinositol-3 cinase (PI3K) (176,177). Portanto, quando ocorre resistência à insulina, a regulação normal da IDE pela insulina é interrompida. Isso leva à diminuição da expressão de IDE no cérebro e consequente redução da degradação de $A\beta$ (172).

Estabelece-se então um círculo vicioso em que a resistência à insulina leva à acumulação de $A\beta$, que por sua vez prejudica a sinalização da insulina, promovendo ainda mais a resistência à insulina. Este círculo é caracterizado por um aumento do stress oxidativo, disfunção sináptica e neurotoxicidade, que contribuem para a progressão da DA (176).

A compreensão destes mecanismos levou à exploração da IDE como alvo terapêutico para a DA. As estratégias potenciais incluem o desenvolvimento de ativadores de IDE para

aumentar a depuração de A β ou modular a atividade de IDE para equilibrar os seus efeitos na degradação da insulina e de A β (172,188).

3.2.2. Resistência à insulina e τ

As evidências de modelos animais e estudos em humanos apoiam a relação entre a resistência à insulina e a acumulação de τ . Em modelos animais, a indução da resistência à insulina através de dietas ricas em gordura ou de manipulação genética conduz a um aumento da fosforilação e agregação de τ (190). Estudos em seres humanos demonstraram que os indivíduos com DM2 caracterizada por uma resistência à insulina, têm um risco mais elevado de desenvolver a DA e apresentam um aumento da patologia da τ (171,191).

A relação entre a resistência à insulina e a acumulação de τ tem implicações importantes para potenciais estratégias terapêuticas. Abordagens terapêuticas focadas na restauração da função da insulina e na otimização das suas vias de sinalização no cérebro demonstram potencial em reduzir a patologia relacionada com a proteína τ e, por conseguinte, retardar o avanço da DA (166,172).

Esta abordagem baseia-se na crescente evidência da interconexão entre o metabolismo da insulina cerebral e os mecanismos patogénicos da DA. Fármacos que sensibilizam a insulina e as intervenções no estilo de vida que melhoram a sensibilidade à insulina podem potencialmente atenuar a acumulação de τ e os efeitos neurodegenerativos que lhe estão associados (166,172). Além disso no tratamento com insulina, verificou-se uma reversão desta complicação que retrata o papel da deficiência de insulina por detrás do desenvolvimento da patologia τ na diabetes (171,190).

A resistência à insulina contribui para a acumulação de τ através de vários mecanismos. Estudos sugerem que a hiperglicemia induz diversas vias patológicas em doentes diabéticos, como por exemplo:

A hiperglicemia pode induzir hiperfosforilação da τ e acumulação de NFTs através da via AGEs/RAGE/GSK3

A resistência à insulina, indiretamente, leva ao aumento da atividade de *tau protein kinases*, como a GSK3 β , promovendo a hiperfosforilação da τ . Esta τ hiperfosforilada é mais propensa a agregar-se, contribuindo para a sua acumulação nos neurónios (171,191).

Em condições hiperglicémicas, o excesso de glicose reage de forma não enzimática com proteínas, lípidos e ácidos nucleicos para formar AGEs. Este processo de glicação é acelerado na diabetes devido aos níveis persistentemente elevados de glicose no sangue (192). Os AGEs ligam-se ao seu recetor, RAGE, que é expresso em vários tipos de células, incluindo neurónios. Esta ligação desencadeia uma cascata de eventos de sinalização intracelular (193,194).

A interação AGE-RAGE leva à ativação de várias cinases, incluindo a GSK3 β , que é uma τ cinase chave. Em condições normais, a GSK3 β é inibida pela fosforilação na Ser9. No entanto, a sinalização AGE-RAGE pode levar à desfosforilação da GSK3 β na Ser9, ativando-a (195).

A GSK3 β ativada fosforila a τ em vários locais. Esta hiperfosforilação da τ reduz a sua capacidade de se ligar e estabilizar os microtúbulos (196). A τ hiperfosforilada desprende-se dos microtúbulos e agrega-se em filamentos helicoidais emparelhados, que acabam por formar NFTs. Estes NFT perturbam a função neuronal normal e podem levar à morte celular (197,198).

A acumulação de AGEs e a ativação do RAGE podem criar um ciclo de *feedback* positivo, agravando ainda mais a situação. O aumento da sinalização RAGE leva a mais stress oxidativo e inflamação, o que pode promover uma maior formação de AGE e ativação de GSK3 β (198).

Esta via AGEs/RAGE/GSK3 fornece uma ligação mecanística entre a hiperglicemia na diabetes e o risco aumentado de DA. Explica como a hiperglicemia crónica pode levar à hiperfosforilação da τ e à formação de NFT, que são características da DA (194,199).

A resistência à insulina resulta na inibição da proteína fosfatase 2A (PP2A) que leva à hiperfosforilação da τ e à acumulação de NFTs

O estado de fosforilação da τ resulta de um equilíbrio coordenado entre a fosforilação da τ mediada por cinases e a desfosforilação por proteínas fosfatases (200). Em condições normais, a sinalização da insulina facilita a degradação das proteínas τ pelas fosfatases. No entanto, quando ocorre resistência à insulina, este mecanismo de depuração fica comprometido, levando à acumulação de τ no cérebro (190,201).

A proteína fosfatase mais bem caracterizada que actua sobre a τ fosforilada é a PP2A, uma enzima capaz de desfosforilar múltiplos resíduos de τ (202). Estudos demonstraram que a

PP2A é a principal fosfatase que actua na τ hiperfosforilada e está associada a patologia de hiperfosforilação da τ associada à DA (202), pois a sua atividade está diminuída na DA (203).

Estudos em ratinhos em que a deficiência de insulina foi induzida demonstraram uma atividade reduzida da PP2A e um aumento da fosforilação da τ (203). A hiperfosforilação da τ é um evento precoce na patogénese da DA, logo a diminuição da atividade da PP2A e a hiperfosforilação da τ associadas à deficiência de insulina podem aumentar a suscetibilidade à DA (203).

Além disso, a resistência à insulina aumenta o stress oxidativo e promove a neuroinflamação, que indiretamente aumentam a fosforilação e a agregação da τ (176,201).

Existe um círculo vicioso em que a resistência à insulina promove a acumulação de τ , e a patologia da τ , por sua vez, pode exacerbar a resistência à insulina. Foi demonstrado que a τ hiperfosforilada interfere com a sinalização da insulina nos neurónios, levando a uma maior resistência à insulina (176,191). A acumulação de τ pode também levar à disfunção mitocondrial e ao stress oxidativo, que promovem ainda mais a resistência à insulina (201).

3.2.3. Resistência à insulina, o stress oxidativo e disfunção mitocondrial

No cérebro, a resistência à insulina leva a uma desregulação do metabolismo da glicose e dos ácidos gordos, o que aumenta a produção de ROS mitocondrial, particularmente através da perturbação do metabolismo energético e da cadeia de transporte de eletrões criando stress oxidativo (171,204). Este stress oxidativo danifica os componentes celulares, incluindo lípidos, proteínas e ADN, e é um fator chave da disfunção mitocondrial que provoca uma diminuição da fosforilação oxidativa e da produção de ATP. Esta disfunção mitocondrial aumenta ainda mais a geração de ROS, criando um círculo vicioso (205,206). Além disso, o défice energético resultante e o dano oxidativo contribuem para a apoptose neuronal e para a acumulação de proteínas neurotóxicas, como a $A\beta$ e a τ hiperfosforilada (171,176).

Os ROS podem interferir diretamente na sinalização da insulina, oxidando e inativando componentes-chave da cascata de sinalização da insulina, incluindo o recetor da insulina e as proteínas IRS (205,207).

O stress oxidativo também desempenha um papel crítico na desregulação das vias de sinalização da insulina. Pode ativar cinases sensíveis ao stress, como a c-Jun N-terminal cinase (JNK) e a GSK-3 β , que prejudicam ainda mais a sinalização da insulina pois podem fosforilar

as proteínas IRS e promovem a hiperfosforilação da τ (176,204). Este processo contribui para a formação de emaranhados neurofibrilares, como já foi visto anteriormente.

Outro mecanismo é a translocação de GLUT4 reduzida, uma vez que o stress oxidativo prejudica a translocação de GLUT4 estimulada pela insulina para a membrana celular, reduzindo a captação de glicose (206,207).

Por outro lado, os estados de resistência à insulina estão associados à redução da expressão e atividade das enzimas antioxidantes, exacerbando ainda mais o stress oxidativo (205,206), além de promoverem a neuroinflamação contribuindo para a produção de citocinas neurotóxicas (206,207).

Em condições hiperglicêmicas na periferia, o excesso de glicose é metabolizado através da via da aldose redutase que converte a glicose em sorbitol levando à acumulação de sorbitol e à depleção de NADPH. Este processo esgota o NADPH, reduzindo a capacidade antioxidante da célula e conduzindo ao stress oxidativo. A acumulação de sorbitol e frutose também contribuem para a formação de AGEs que podem atravessar a BHE exacerbando o stress oxidativo das células neuronais (176,208).

Por outro lado, verificou-se que os AGE interagem com as placas amilóides e os emaranhados neurofibrilares, contribuindo potencialmente para a sua formação e estabilidade. Os AGE ligam-se ao seu recetor (RAGE), desencadeando cascatas de sinalização intracelular que ativam o NF- κ B e aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias (171,209).

A relação entre a resistência à insulina, o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial sugerem potenciais alvos terapêuticos para a DA. As intervenções destinadas a melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir o stress oxidativo e melhorar a função mitocondrial podem ajudar a mitigar a progressão da DA. Por exemplo, os antioxidantes e os agentes sensibilizadores da insulina mostraram-se promissores em estudos pré-clínicos (176,204).

A compreensão destes mecanismos pode levar a novas estratégias terapêuticas que abordem os componentes metabólicos e oxidativos da doença, melhorando potencialmente os resultados para os indivíduos com DA.

3.2.4. Resistência à insulina e neuroinflamação

A ligação entre a resistência à insulina e a neuroinflamação na DA é bidirecional. A hiperglicemia pode, de facto, desencadear a neuroinflamação através de múltiplas vias. Mecanismos induzidos pela hiperglicemia criam um ambiente pró-inflamatório e oxidativo no cérebro, que pode exacerbar a patologia da DA. (65,210).

Como foi visto anteriormente, o stress oxidativo causado pela resistência à insulina provoca um aumento da síntese de AGEs que por sua vez vão ativar a NF- κ B (171,209), induzindo a transcrição de citocinas pró-inflamatórias levando a neuroinflamação crónica que contribui para a disfunção e morte neuronal (60).

Por outro lado, a neuroinflamação exacerba a resistência à insulina ao ativar cinases como a c-Jun N-terminal cinase (JNK), que prejudica a sinalização da insulina (201); ao promover a acumulação de A β , que interfere com os recetores de insulina e ao induzir stress oxidativo, comprometendo ainda mais a sensibilidade à insulina (211).

Esta interação cria um ciclo de *feed-forward* onde a resistência à insulina e a neuroinflamação reforçam-se mutuamente, acelerando a progressão da DA (171). A ativação da via JNK, em particular, foi identificada como uma ligação crítica entre a resistência à insulina e a neuroinflamação na DA (201).

A JNK é um membro da superfamília das proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK), é ativada por diversos fatores, incluindo citocinas inflamatórias e stress oxidativo, condições frequentemente observadas na DA. A via de sinalização JNK, especialmente a JNK1, é um elo crucial entre a resistência à insulina e a neuroinflamação na DA. Quando ativada por stress celular ou inflamação, a JNK interfere na sinalização normal da insulina, fosforilando o substrato do IRS-1. Isso prejudica a resposta celular à insulina. Ao mesmo tempo, a JNK promove a produção de moléculas inflamatórias no cérebro, contribuindo para a neuroinflamação (185).

A compreensão desta relação tem implicações importantes para o tratamento da DA. As estratégias que visam tanto a resistência à insulina como a neuroinflamação podem ser mais eficazes do que aquelas que abordam qualquer um dos fatores isoladamente. Por exemplo, os medicamentos sensibilizadores da insulina e os agentes anti-inflamatórios mostraram-se promissores em estudos pré-clínicos e clínicos iniciais (176,204).

3.2.5. Resistência à Insulina e a APOE

A ApoE4, é responsável por interromper o modo como o cérebro processa a insulina (212). Estudos observam que a presença do gene Apoe4 e a resistência periférica à insulina causada pela dieta rica em gordura induziram, em conjunto, a resistência à insulina no cérebro (213).

A proteína ApoE4 produzida pelo gene liga-se de forma mais agressiva aos RIs presentes nas superfícies dos neurónios, causando danos duradouros nas células cerebrais, uma vez que depois de bloquear o recetor, a proteína começa a aglomerar-se e torna-se tóxica (213).

Além disso, uma vez que a proteína entra no interior do neurónio, os aglomerados ficam presos dentro da maquinaria da célula, impedindo os recetores de regressarem à superfície do neurónio para fazerem o seu trabalho e o processamento do sinal da insulina é cada vez mais prejudicado (213).

4. Agentes antidiabéticos como estratégias terapêuticas na Doença de Alzheimer

A DA é uma perturbação multifacetada, que envolve numerosos processos patológicos, como a acumulação anormal de proteínas tóxicas, disfunção sináptica, perda neuronal, neuroinflamação e um provável estado de resistência à insulina. Como descrito anteriormente, existem semelhanças fisiopatológicas entre a DM e a DA, podendo indiciar que os agentes antidiabéticos poderão ter um grande potencial terapêutico na DA (17,18).

Existem sete grupos aprovados de fármacos antidiabéticos. A indicação principal para o tratamento da DM1 é a administração subcutânea de análogos de insulina, enquanto na DM2 são utilizados antidiabéticos não insulínicos que podem ser de administração oral ou subcutânea (214). A insulina pode ser adicionada aos agentes antidiabéticos não insulínicos quando há o agravamento da doença e os agentes orais tornam-se insuficientes para controlar a glicémia (214,215). No entanto, a insulina é raramente utilizada como tratamento de primeira linha para a DM2 (216).

A estratégia atual para a gestão da hiperglicemia na diabetes tipo 2 é altamente personalizada, reconhecendo que não existe uma abordagem única que sirva para todos os pacientes. Os profissionais de saúde desenvolvem planos de tratamento adaptados às necessidades específicas, circunstâncias e preferências de cada indivíduo. Esta abordagem

centrada no paciente leva em consideração diversos fatores, como a condição geral de saúde, comorbidades, estilo de vida, recursos disponíveis e metas pessoais de saúde (214,217).

O foco principal é estabelecer objetivos glicêmicos realistas e alcançáveis, que possam ser efetivamente atingidos através de intervenções terapêuticas apropriadas. Estas intervenções podem incluir mudanças no estilo de vida, terapia medicamentosa, ou uma combinação de ambas, sempre visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos para cada paciente em particular. Esta abordagem flexível e individualizada permite uma gestão mais eficaz da doença, promovendo melhores resultados de saúde e uma melhor qualidade de vida para as pessoas com diabetes tipo 2 (214,217).

Os fármacos aprovados para o tratamento da diabetes tipo 2 são: a metformina, a acarbose, os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), os análogos do péptido semelhante a glucagon 1 (GLP-1¹⁵), as sulfonilureias, as tiazolidinedionas e os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Esta gama de medicamentos permite uma abordagem personalizada, onde a terapia pode ser ajustada conforme as características individuais do paciente e a evolução da doença. Os fármacos podem ser prescritos individualmente ou em combinações estratégicas, proporcionando flexibilidade na gestão da glicemia e atendendo às necessidades específicas de cada doente (214,217).

O cenário atual do tratamento da diabetes tipo 2 tem evoluído significativamente. Embora a metformina tenha sido por muito tempo considerada a primeira linha da DM2, novas classes de medicamentos têm ganhado proeminência. Notavelmente, os análogos do GLP-1 e os inibidores do SGLT2 estão sendo cada vez mais prescritos, particularmente para pacientes que apresentam alto risco cardiovascular ou problemas renais. Estes medicamentos têm demonstrado benefícios significativos além do controle glicêmico. Por outro lado, os inibidores DPP-4, embora disponíveis, são menos frequentemente prescritos devido a preocupações relacionadas ao seu perfil de segurança cardiovascular. Esta tendência reflete uma abordagem mais abrangente no tratamento da diabetes, que considera não apenas o controle da glicose, mas também a proteção de órgãos-alvo e a redução de riscos cardiovasculares (214,217).

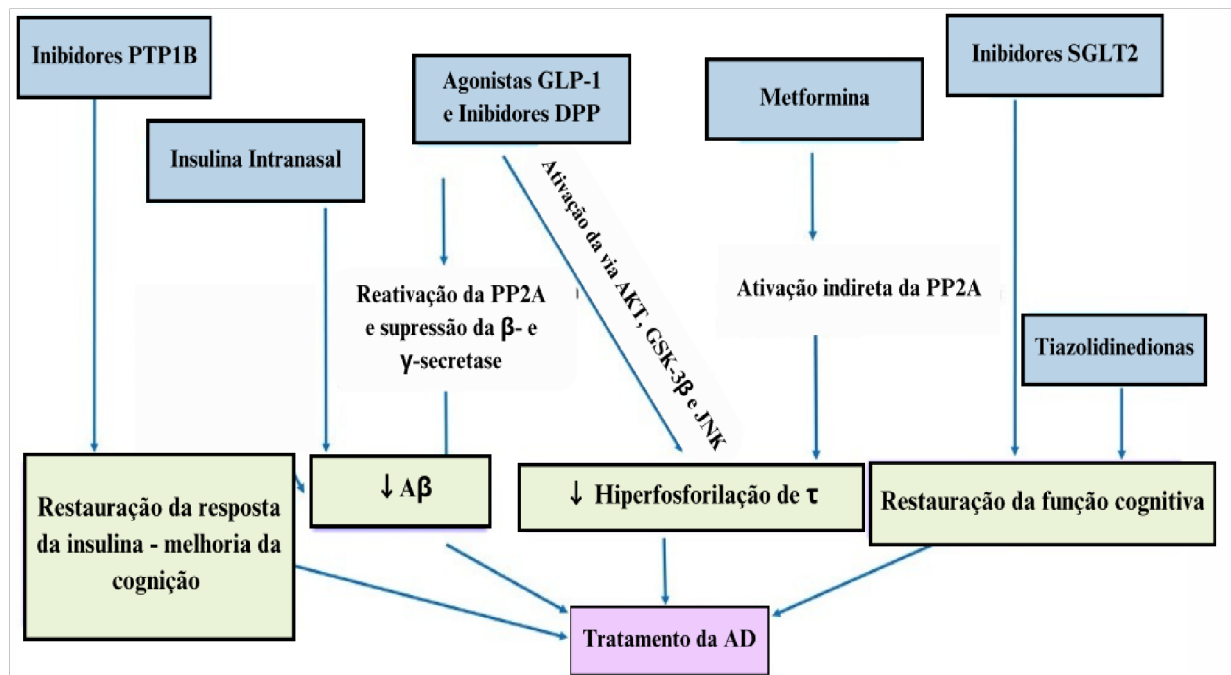
Evidências recentes destacam a importância da insulina para a saúde cerebral, sugerindo que a resistência à insulina, tanto periférica quanto cerebral, pode estar associada ao desenvolvimento da DA. Esta descoberta sugere novas possibilidades terapêuticas para a

¹⁵ Do inglês: *glucagon like peptide 1*

doença, indicando que estratégias para aumentar os níveis de insulina no cérebro ou melhorar a sensibilidade à insulina podem ser eficazes na prevenção ou no retardamento da progressão da doença (166).

Uma das estratégias promissoras é o uso de insulina intranasal, que permite que a insulina atinja diretamente o cérebro, além de evitar o risco de hipoglicemia sistêmica, um efeito adverso comum e potencialmente perigoso associado à administração subcutânea tradicional de insulina. Além disso, outras abordagens que visam aumentar a sensibilidade à insulina, tanto no cérebro quanto a nível periférico, também estão a ser exploradas (166). O uso antidiabéticos não insulínicos tem sido associado a uma diminuição do risco de demência (13,218).

Muitos estudos têm sido feitos para avaliar de que modo estes fármacos poderão constituir terapias promissoras para a DA (**Figura 4.1**) (219).



Legenda: PTP1B – proteína tirosina fosfatase 1; GLP-1 – Peptídeo semelhante a glucagon 1; DPP – Dipeptidil peptidase; SGLT2 – Co-transportador sódio-glicose 2; PP2A – Proteína fosfatase 2A; Aβ – Beta-amiloide.

Figura 4.1: Antidiabéticos orais como estratégias terapêuticas promissoras na DA. Adaptado de (219).

4.1. Insulina intranasal

Muito utilizada no tratamento da DM1, a insulina subcutânea funciona como um método rápido e não invasivo de regulação dos níveis de glicose no sangue (220).

A veiculação direta de fármacos ao cérebro é um conceito ideal para doenças do SNC como a DA, sendo que a administração intranasal oferece uma solução para contornar a BHE para uma melhor entrega de fármacos ao cérebro (221). Estudos pré-clínicos demonstraram que a insulina intranasal pode passar a BHE e atingir o cérebro através de canais perivasculariais olfativos e trigêmeos, sem aumentar a insulina periférica ou afetar os níveis de glicose no sangue (220). Outros estudos demonstram que a administração intranasal de insulina é eficaz, melhorando consideravelmente o desempenho da memória tanto em humanos como em modelos animais (222).

A administração intranasal de insulina de ação curta (regular) (**Figura 4.2**) apresenta uma farmacocinética favorável, atingindo concentrações terapeuticamente relevantes no cérebro sem provocar hipoglicemia (223,224). Dados pré-clínicos sugerem que a administração intranasal de insulina humana recombinante pode atingir estruturas cerebrais profundas, incluindo o hipocampo (225).

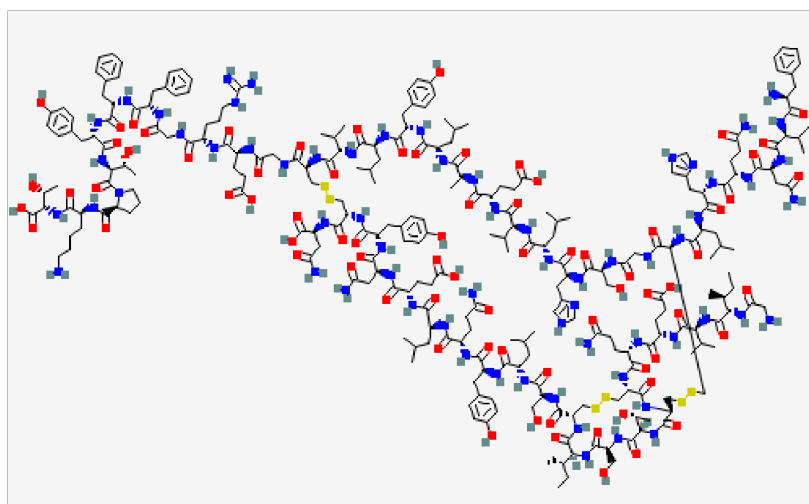


Figura 4.2: Estrutura química da insulina humana de ação curta (regular). Adaptado de (226).

Estudos iniciais de pequena escala destacam os potenciais benefícios da insulina intranasal no tratamento do DCL e da DA. Investigações piloto indicaram que a insulina de ação curta (regular) facilita a recuperação da memória em não portadores de ApoE4 (227). Porém, a administração intranasal de insulina de ação curta (regular) em portadores da ApoE4 foi prejudicial para o desempenho da memória (166). Melhorias cognitivas na orientação, na interação social, nas atividades domésticas e estado geral de atenção/funcional também foram observadas em participantes com DA ligeira ou DCL quando comparados ao placebo (228).

Este estudo piloto inicial levou a ensaios clínicos randomizados de maiores dimensões. Craft *et al.* (2012) conduziram um ensaio em 104 indivíduos nos quais foram administradas 20 unidades internacionais (IU) ou 40 IU de insulina intranasal de ação curta (regular), duas vezes ao dia, a indivíduos amnésicos com DCL e DA (leve ou moderada) durante quatro meses (229). Ambas as doses preservaram a capacidade cognitiva funcional, que foi avaliada pelo cuidador, e estabilizaram a cognição geral. A progressão do hipometabolismo, que foi avaliada por PET, foi minimizada pela insulina intranasal de ação curta (regular), indicando que a sua administração interrompeu a degeneração cerebral (229).

A investigação *post-hoc* analisou amostras de plasma com o objetivo de investigar se a insulina intranasal de ação curta (regular) ativou a cascata de sinalização da insulina e, portanto, melhorou a resistência à insulina (230). Foi então observado que a atividade do IRS-1 foi correlacionada com alterações nas pontuações do exame ADAS-Cog em indivíduos não portadores de ApoE4, concluindo que o envolvimento da cascata da insulina pela insulina intranasal é provavelmente mais forte nos não portadores de ApoE4 (230).

Outro ensaio clínico piloto comparou a insulina intranasal de ação curta (regular), o placebo e a administração intranasal de um análogo da insulina de ação prolongada (insulina detemir) (**Figura 4.3**), em doentes não portadores de ApoE4 (231). Reafirmando pesquisas anteriores, a insulina intranasal de ação curta (regular) melhorou a memória após 2 e 4 meses de tratamento, além de ter sido associada à preservação do volume cerebral e à redução dos níveis de τ e $A\beta$ no LCR (231).

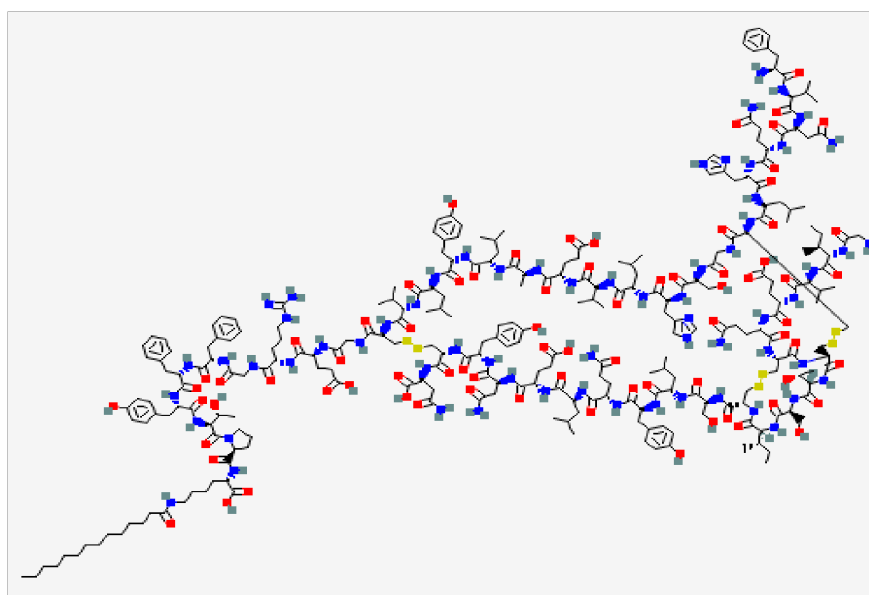


Figura 4.3: Estrutura química da insulina de ação prolongada - insulina detemir. Adaptado de (232).

Por outro lado, no grupo tratado com insulina detemir, não foram observados efeitos na cognição nem houve melhorias no funcionamento diário ou na proporção de τ no LCR. Pelo contrário, o grupo tratado com insulina detemir apresentou uma atrofia cerebral. Portanto, a insulina intranasal de ação curta (regular) pareceu ter benefícios fisiopatológicos e cognitivos na DA, enquanto superou o seu análogo de ação prolongada (231).

Em contraste, Claxton *et al.* (2015) demonstraram que os benefícios da insulina detemir estão limitados aos portadores da ApoE4. Enquanto os doentes portadores de ApoE4 apresentaram melhorias de memória, os não portadores apresentaram um agravamento da memória em comparação com os participantes tratados com placebo. Os doentes foram tratados com 20 IU ou 40 IU de insulina detemir intranasal, duas vezes ao dia (pequeno-almoço e jantar) durante 21 dias (233).

Foi demonstrado que a ApoE4 inibe a sinalização neuronal da insulina uma vez que se liga ao recetor da insulina, aprisionando o recetor nos endossomas (213). Este acontecimento pode explicar as discrepâncias entre os genótipos da ApoE nos tratamentos. Como a ApoE4 prejudica a sinalização da insulina, o tratamento intranasal agudo é insuficiente para proporcionar benefícios funcionais nos seus portadores. Por outro lado, o tratamento crónico com insulina detemir pode induzir resistência cerebral à insulina em não portadores de ApoE4 (213). Em investigações futuras, o efeito da insulina intranasal na cognição deve ser verificado ao controlar o estado da ApoE4.

Num ensaio clínico randomizado recente, onde foram administrados durante 12 meses, insulina intranasal de curta ação (regular) em 289 doentes com DCL/DA, não foram observados benefícios cognitivos ou funcionais significativos (234). Tais resultados devem ser interpretados com cuidado, uma vez que problemas com o dispositivo de administração resultaram numa mudança de dispositivo a meio do ensaio, para um dispositivo que não tinha sido testado em populações com DA. Os autores deste ensaio sugerem que é necessária uma avaliação mais aprofundada dos dispositivos de administração, incluindo uma avaliação da efetividade dos dispositivos para entregar a insulina ao SNC (234).

Essas novas direções de pesquisa oferecem esperança para o desenvolvimento de tratamentos inovadores que podem impactar positivamente a prevenção e a gestão da DA e dos distúrbios relacionados (166).

4.2. Análogos GPL-1

O GLP-1 (**Figura 4.4**) é uma importante hormona incretina, composta por 30 aminoácidos, que desempenha um papel crucial no sistema digestivo e metabólico. Esta hormona peptídica é secretada de forma contínua pelas células enteroendócrinas L, localizadas no intestino delgado. Embora haja uma libertação constante de GLP-1, a sua secreção aumenta significativamente em resposta à ingestão de alimentos (215).

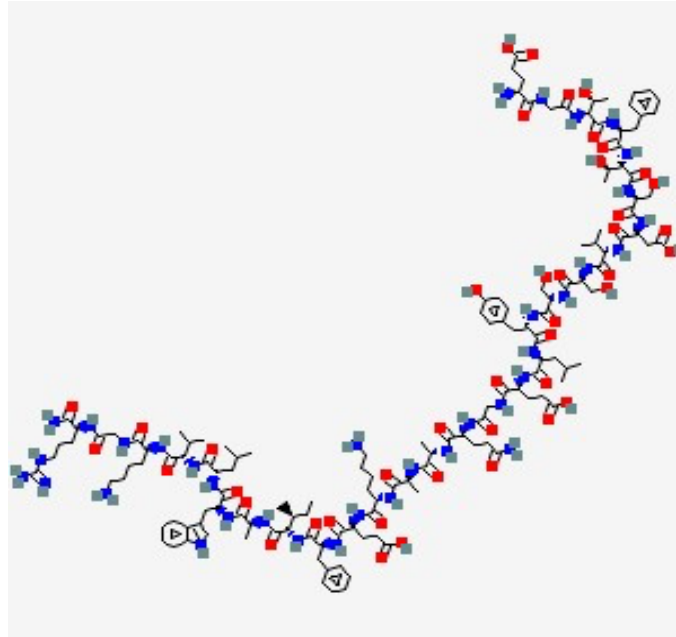


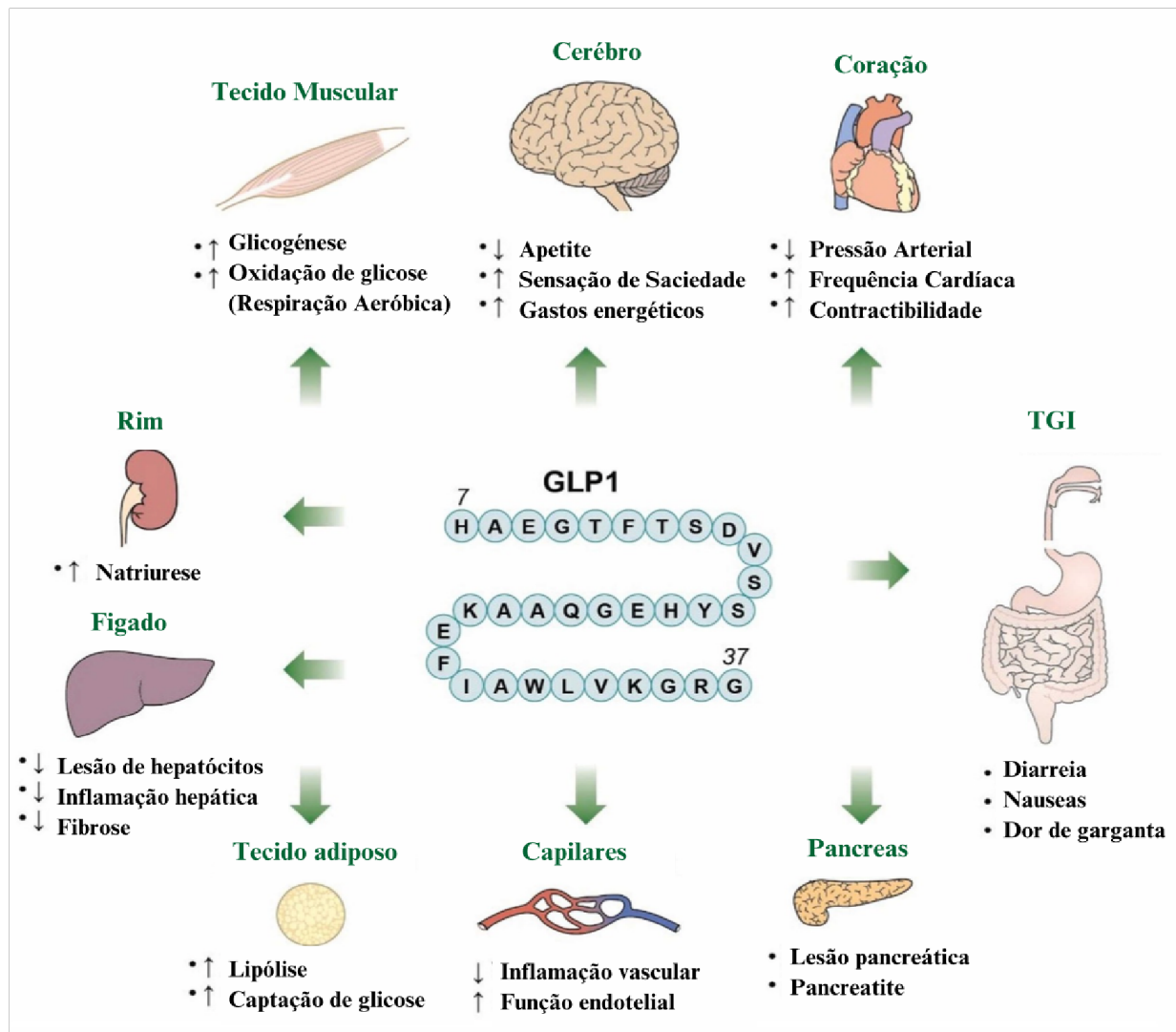
Figura 4.4: Estrutura química do (Peptídeo semelhante a glucagon 1). Adaptado de (235).

O GLP-1 exerce um conjunto de efeitos fisiológicos cruciais no organismo, desempenhando um papel fundamental na regulação do metabolismo e na função digestiva. Uma de suas ações mais importantes é a capacidade de potenciar a secreção de insulina em resposta ao aumento dos níveis de glicose no sangue, um fenómeno conhecido como efeito incretina. Além disso, esta hormona tem a propriedade de inibir a libertação de glucagon após as refeições, contribuindo assim para um melhor controlo glicémico (236).

O GLP-1 também influencia significativamente o processo digestivo ao desacelerar o esvaziamento gástrico, prolongando a sensação de saciedade. Este efeito é complementado pela sua ação no hipotálamo, onde estimula os centros de saciedade, levando a uma redução do apetite. Estas múltiplas funções fazem do GLP-1 um componente essencial na manutenção do equilíbrio metabólico e na regulação do comportamento alimentar em doentes obesos e/ou diabéticos (236).

O GLP-1 humano nativo degrada-se após 2-3 minutos em circulação limitando bastante os seus efeitos (236,237). Esta curta semivida é devida à rápida clivagem pela DPP-4, uma aminopeptidase ubíqua, e posteriormente à sua excreção renal (236).

Aqui estão descritas as principais funções do GLP-1 no organismo (**Figura 4.5**):



Legenda: TGI – trato gastrointestinal; GLP1 – peptídeo semelhante ao glucagon 1

Figura 4.5: Funções fisiológicas da (Peptídeo semelhante a glucagon 1). Adaptado de (7).

Os análogos do GLP-1 representam uma inovação terapêutica significativa no tratamento da DM2 e da obesidade. Estas moléculas foram especialmente projetadas para resistir à degradação proteolítica, o que lhes confere uma duração de ação consideravelmente maior em comparação com o GLP-1 nativo. Esta característica permite que os análogos permaneçam ativos no organismo por períodos mais longos, resultando numa eficácia terapêutica prolongada (236).

Os análogos do GLP-1 ativam o recetor GLP-1 (GLP-1R), que se encontra em muitas áreas do cérebro. Isto, aliado ao facto de o GLP-1 e os seus agonistas serem capazes de atravessar a BHE, permite que possam ser terapêuticamente benéficos para o tratamento da resistência à insulina cerebral. Além disso, diversos estudos mostram que eles possuem uma capacidade neuroprotetora, que leva a uma melhoria da disfunção cognitiva (237).

Desde o desenvolvimento inicial dos análogos GLP-1, surgiram diversas variantes baseadas tanto no GLP-1 nativo quanto na exendina-4, uma hormona semelhante ao GLP-1, encontrada na saliva do lagarto monstro de Gila. Estes análogos possuem variações na estrutura molecular que resultam em diferentes perfis farmacocinéticos, influenciando a frequência de administração e a respetiva duração da ação (13). Podem ser categorizados em dois grupos principais:

Análogos derivados do GLP-1 humano (**Figura 4.6**):

- O liraglutido, que tem 97% de semelhança com o GLP-1 humano, apresenta duas modificações de aminoácidos e uma cadeia lateral de ácidos gordos que facilitam a ligação à albumina. Tem uma semivida de 13 horas e a sua administração é diária (13,238).
- O semaglutido, com 94% de semelhança ao GLP-1 humano, incorpora uma cadeia de diácido gordo e duas substituições de aminoácidos. Tem uma longa semivida de 165 a 185 horas que possibilita uma administração semanal (13,239).
- O dulaglutido, que consiste em duas cadeias de GLP-1 humano ligadas ao fragmento Fc da IgG4 humana por meio de um pequeno ligante peptídico. Com uma semivida de 90 horas, é administrado semanalmente (13).

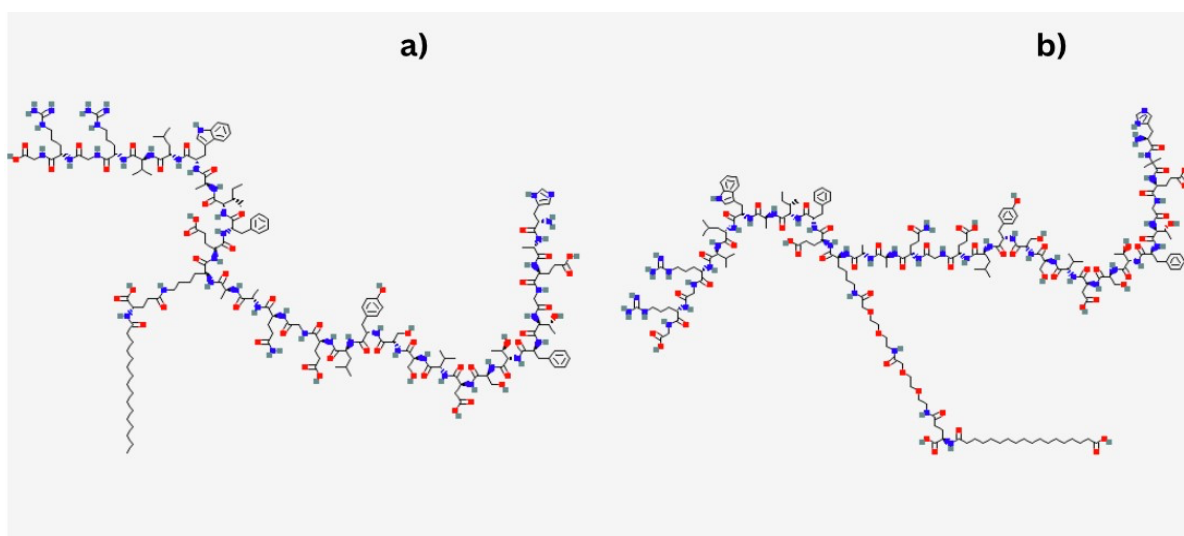


Figura 4.6: Estrutura química do (a) liraglutido e (b) semaglutido. Adaptado de (238,239).

Análogos baseados na exendina-4 (**Figura 4.7**):

- O exenatido, que compartilha 53% de semelhança com o GLP-1 humano, tem uma semivida curta de 2,4 horas, necessitando de duas administrações diárias (13,240).
- O lixisenatido, com 50% de semelhança ao GLP-1 humano, possui uma meia-vida de 3 horas, sendo administrado diariamente (13,241).

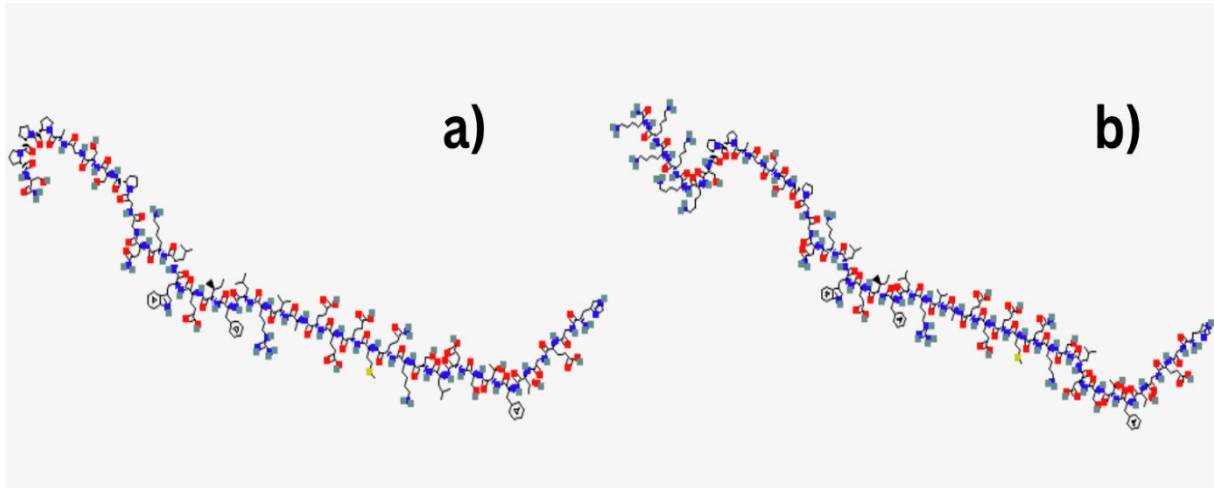


Figura 4.7: Estrutura química do (a) exenatido e (b) lixisenatido. Adaptado de (240,241).

Esta classe de fármacos demonstrou efeitos neuroprotetores em estudos pré-clínicos, uma vez que melhoram a memória e a aprendizagem além de prevenirem a deposição de A β e a formação de NFTs (237,242).

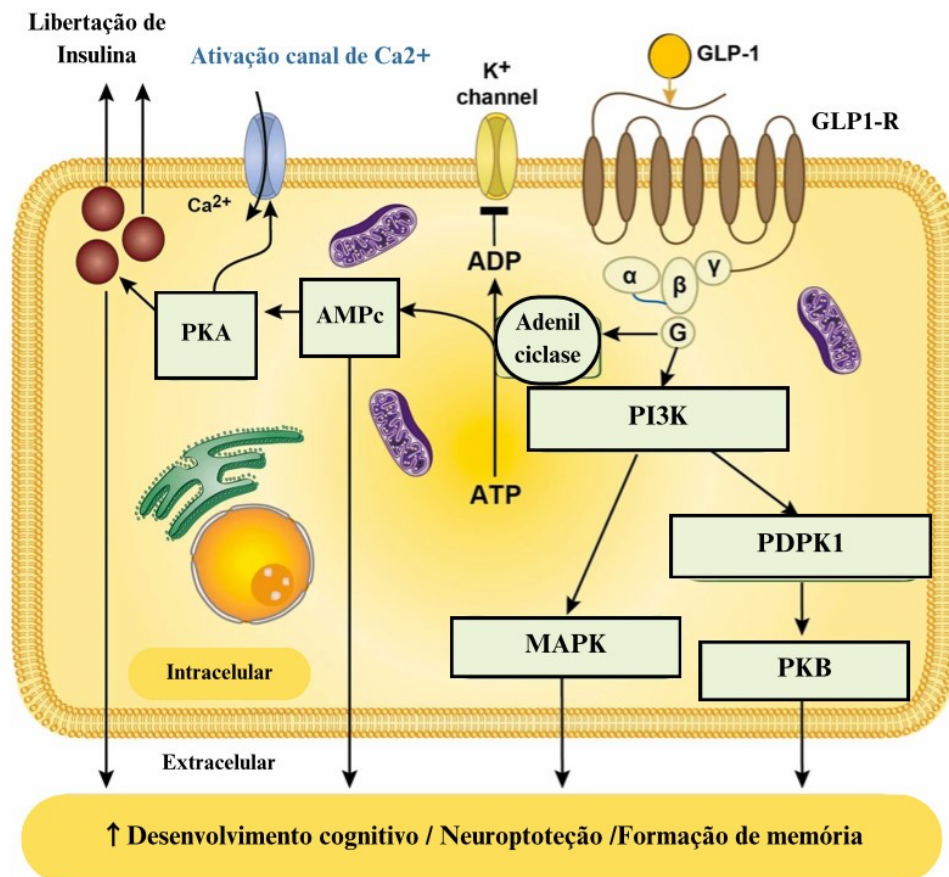
Para além dos tecidos periféricos, incluindo o intestino, estômago, pâncreas, rins, coração, células adiposas, ossos e vasos sanguíneos, os recetores GLP-1 também são expressos no SNC, juntamente com o ligante GLP-1, e o seu papel no cérebro como neurotransmissor já foi reportado desde 1996 (236,243).

O pré-proglucagon é o precursor inicial da hormona glucagon e de outros peptídeos relacionados, como o GLP-1. É codificado pelo gene GCG (gene do glucagon) e sintetizado inicialmente como uma única cadeia polipeptídica. Posteriormente o pré-proglucagon é processado e transformado em GLP-1, que irá atuar sobre os seus recetores (recetor GLP-1, uma família de recetores transmembranares acoplados a proteína G) (236).

O mecanismo pelo qual os análogos do GLP-1 exercem efeitos neuroprotetores é complexo (236). No caso da DM2 e da resistência à insulina, a secreção deficiente de GLP-1 contribui para a degeneração neuronal e para o declínio cognitivo, enquanto a administração de análogos exógenos de GLP-1 reverte estas alterações patogénicas (237).

Para atuarem no cérebro, os análogos GLP-1 e o próprio GLP-1 atravessam a BHE por difusão simples (242). Foi demonstrado que a exendina-4 e o exenatido apresentam uma boa taxa de penetração, seguida do lixisenatido e, por fim, dos peptídeos lipídicos, liraglutido e semaglutido (237,242). Atingem assim diversas áreas do SNC onde exercem efeitos anorexígenos, além de atuarem como agentes anti-inflamatórios e neuroprotetores (13).

Assim que o GLP-1 liga-se ao seu recetor, a adenilciclase intracelular é ativada promovendo o aumento da formação de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) que subsequentemente, melhora as vias de sinalização tradicionalmente associadas à insulina, como a via da PKA/PI3K e a MAPK (**Figura 4.8**) (236,237,242). Além disso o GLP-1 também previne a perda de recetores cerebrais de insulina, que é uma característica comum da DA, atuando definitivamente como um agente neuroprotetor (244).



Legenda: PKA – proteína cinase A; PKB – proteína cinase B; PI3K – fosfatidilinositol 3-cinase; AMPc – adenosina monofosfato cíclico; ADP – adenosina difosfato; ATP – adenosina trifosfato; GLP-1 – peptídeo semelhante a glucagon 1; GLP1-R – recetor do peptídeo semelhante a glucagon 1; PDPK1 - proteína cinase-1 dependente de proteína 3-fosfoinositídeo; MAPK – proteína cinase ativada por mitogénio.

Figura 4.8: Mecanismo de ação do GLP-1 (Peptídeo semelhante a glucagon 1 a nível cerebral. Adaptado de (7).

Os análogos do GLP-1 atuam em muitas outras vias intracelulares envolvidas na neuroinflamação e na degeneração neuronal. Restauram a disfunção mitocondrial alterada, e contribuem ainda para a diminuição dos depósitos de A β e da hiperfosforilação da τ , além de restaurarem as perdas sinápticas (236,237,242).

O mecanismo dos análogos GLP-1 na A β e τ não é claro. Porém, foi relatado que os análogos do GLP-1 reduzem a fosforilação da τ através da ativação da via AKT, uma via relacionada com a sinalização da insulina, que culmina na inibição da GSK-3 β . A via de sinalização JNK também foi inibida pelo liraglutido, diminuindo a hiperfosforilação da τ e aumentando a sua degradação (245). Porém a causa principal da diminuição da produção de A β e da hiperfosforilação da τ poderá ser a reativação da proteína fosfatase 2A e a supressão da β - e γ -secretase pelos análogos GLP-1 (237).

O método de ação dos análogos do GLP-1 é, portanto, complexo e envolve mecanismos diretos, incluindo a melhoria da função mitocondrial, a redução do stress oxidativo e a neuroinflamação, e mecanismos indiretos, incluindo a redução dos níveis de glicose no sangue e, mais importante, a melhoria da resistência à insulina (13).

Evidências pré-clínicas indicam que os agonistas dos recetores GLP-1 têm um forte potencial na proteção contra a neurodegeneração progressiva. Num estudo realizado com ratinhos, a administração diária de liraglutido durante 8 semanas demonstrou prevenir a perda de memória, o que foi acompanhado por uma redução da perda sináptica e pela proteção da plasticidade sináptica no hipocampo (246). Além disso, o tratamento com liraglutido mostrou-se eficaz na diminuição da acumulação de A β e na atenuação da resposta inflamatória, resultando numa redução no número de micróglia ativas. Esses resultados apoiam a hipótese de que os agonistas GLP-1, como o liraglutido, podem oferecer uma abordagem terapêutica promissora para enfrentar os processos neurodegenerativos associados a várias doenças (246).

Uma investigação subsequente, focada em ratinhos de idade mais avançada, revelou que os efeitos neuroprotetores do liraglutido persistiram ao longo do tempo. Esta descoberta, sugere que o potencial terapêutico dos agonistas do recetor GLP-1 vai além da prevenção nas fases iniciais da DA, indicando que podem ser benéficos não apenas como medida preventiva, mas também como uma possível intervenção terapêutica em estágios mais avançados da DA. Esta constatação abre novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais abrangentes e eficazes contra a neurodegeneração associada à DA (247).

Estudos adicionais revelaram os efeitos positivos do liraglutido na função cognitiva. Um estudo conduzido por Zheng e colaboradores em 2021 demonstrou que ratinhos tratados com liraglutido apresentaram melhor desempenho em testes cognitivos. Além disso, observou-se um aumento dos níveis de glicose no cérebro, associada a uma sinalização de insulina melhorada através da ativação via PI3K/AKT, que foi identificada como um mecanismo subjacente a esses resultados promissores (248).

Paladugu *et al.* (2021) expandiram esses achados, identificando que o liraglutido aumenta os níveis de IDE, recetores de insulina e GSK3 β inativa. Essas descobertas sugerem que a restauração da sinalização cerebral da insulina pode ser um dos mecanismos pelos quais este agonista do recetor GLP-1 exerce os seus efeitos neuroprotetores (249).

Outro estudo recente revelou os efeitos benéficos do liraglutido em ratinhos fêmeas com DA. Foi demonstrado que o liraglutido é capaz de reduzir significativamente os níveis de A β , além de diminuir a inflamação cerebral. Adicionalmente, o liraglutido mostrou-se eficaz na normalização do stress oxidativo e na melhoria da função mitocondrial, dois processos frequentemente comprometidos na DA (250).

Por outro lado, o exenatido efetivamente melhorou os défices de memória e reduziu o A β no córtex pré-frontal e no hipocampo de ratos machos. Além disso, o exenatido preveniu a toxicidade mitocondrial e estimulou a via AKT (251). Uma influência protetora do exenatido na função mitocondrial foi demonstrada com o tratamento eficaz na prevenção de danos sinápticos no hipocampo em ratos transgênicos com DA (252).

Além disto, estudos recentes têm demonstrado o potencial dos agonistas do recetor GLP-1 na redução da hiperfosforilação da proteína τ , um marcador importante da DA e outras tauopatias. Yang *et al.* (2016) observaram que a administração do exenatido diminuiu a hiperfosforilação da τ num modelo de roedor com DM2 (253).

Num modelo de ratinho transgênico hTauP301L, que expressa uma forma mutante da proteína τ associada à DA, foi observado que o tratamento com liraglutido por 6 meses reduziu significativamente os níveis de τ fosforilada e aumentou as taxas de sobrevivência dos animais (254).

Zhou *et al.* (2019) demonstraram que o dulaglutido também apresenta eficácia contra a tauopatia da DA. O dulaglutido reduziu a hiperfosforilação da τ através da melhoria da sinalização da via PI3K/AKT/GSK3 β em ratinhos (255). Reforçando estes achados, Batista *et*

al. (2018) observaram que o liraglutido preveniu a fosforilação anormal da τ em primatas não humanos, sugerindo que esses efeitos benéficos podem ser relevantes para modelos mais próximos aos humanos (256).

Ensaio clínico recente também demonstram que a terapia com análogos GLP-1 é promissora para o tratamento da DA. Mais recentemente, um estudo clínico randomizado e controlado realizado num grupo de pessoas com obesidade, pré-diabetes ou DM2 precoce mostrou que, além da perda de peso pretendida, do controlo glicémico e do aumento da sensibilidade à insulina, o liraglutido (1,8 mg por dia administrado por via subcutânea) melhorou significativamente a memória a curto prazo (257).

Além disso dados de outro ensaio clínico, duplo-cego e randomizado, indicaram que as pessoas tratadas com análogos GLP-1 apresentaram uma taxa mais baixa de demência comparativamente a pessoas que receberam placebo (258). Estes dados estão de acordo com uma análise *post-hoc* do estudo REWIND, que mostrou que o dulaglutido (1,5 mg/semana) reduz o défice cognitivo em pessoas com DM2 com 50 anos ou mais que apresentavam adicionalmente fatores de risco cardiovasculares. Estes resultados foram observados durante um seguimento médio de 5,4 anos (259).

Os dados de um outro estudo coorte baseado em registos dinamarqueses também mostrou que a taxa de demência foi mais baixa nos indivíduos tratados com análogos GLP-1 em comparação com o placebo (258). Além disso, um estudo clínico de fase II, conhecido como ensaio ELAD, avaliou os efeitos do liraglutido (1,8 mg/dia) em doentes com DCL ou DA. Este estudo duplo cego, controlado por placebo, envolveu mais de 200 participantes e teve duração de um ano. Os resultados foram promissores, demonstrando que o tratamento com liraglutido foi capaz de reduzir significativamente a perda neuronal nesses doentes (260,261).

Estão atualmente em curso dois ensaios clínicos de fase III que testam o semaglutido em doentes com DA: o ensaio EVOKE (262) e o ensaio EVOKE Plus (262,263). Estes dois ensaios estudarão a eficácia do semaglutido oral (14 mg/semana) em doentes com DA precoce. A mudança na classificação clínica da demência, o tempo necessário para atingir a demência e a mudança nas pontuações dos exames cognitivos MMSE, MoCA, ADAS-Cog são alguns dos resultados importantes que serão avaliados a partir destes ensaios (262,263).

4.3. Inibidores da DPP-4

A enzima DPP-4 degrada numerosos péptidos, incluindo o GLP-1 que, como vimos, poderá ser utilizado como estratégia terapêutica alternativa na DA. A inibição da DPP-4 pode aumentar a secreção da insulina ao aumentar a semivida das incretinas e demonstrou ser benéfico para o funcionamento cognitivo em doentes diabéticos com ou sem DA (264).

Evidências *in vitro* identificaram que a linagliptina, um inibidor da DPP-4, reduz a citotoxicidade mediada por A β e a disfunção mitocondrial, restaurando a sinalização prejudicada da insulina em células neuronais humanas cultivadas (265). A restauração da sinalização da insulina impediu a ativação da GSK3 β e a hiperfosforilação da τ . Estudos *in vivo* em ratinhos com DA induzida mostraram que a linagliptina melhorou a sua função cognitiva, demonstrando que o fármaco tem propriedades neuroprotetoras, dado que os animais apresentaram níveis aumentados de incretina cerebral e níveis atenuados de A β , fosforilação de τ e neuroinflamação (266). Uma vez que a linagliptina não atravessa a BHE, foi sugerido que o efeito neuroprotector é gerado, até certo ponto, através de um aumento da biodisponibilidade da incretina (267).

Os inibidores da DPP-4 (**Figura 4.9**) demonstraram eficácia na proteção da função cognitiva em doentes idosos com DCL e DA (268,269). Um estudo longitudinal explorou a influência da sitagliptina (100 mg/dia), em 52 doentes idosos com DM diagnosticados com DA. O tratamento com sitagliptina durante os 6 meses de estudo melhorou a pontuação do MMSE em comparação com aqueles que receberam metformina (268).

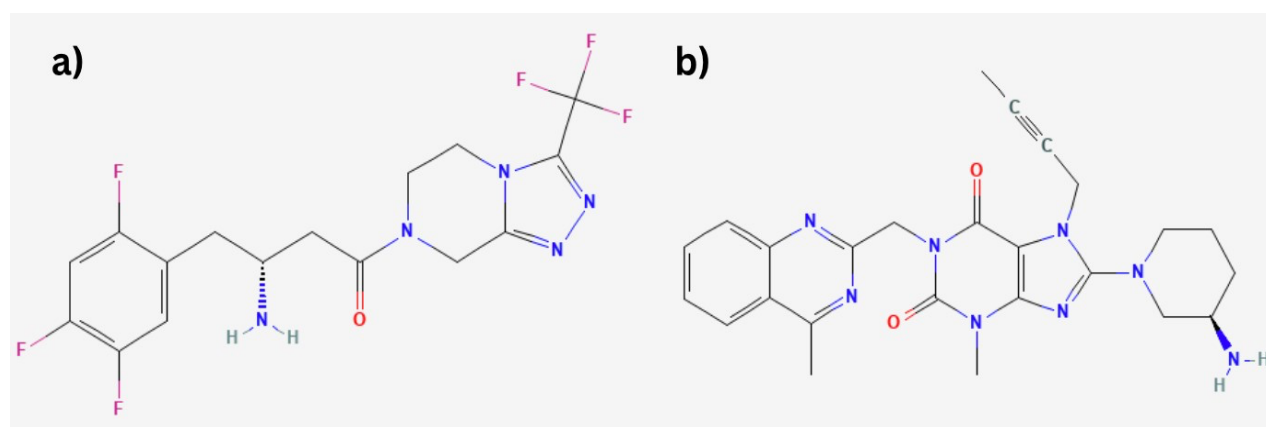


Figura 4.9: Estrutura química de (a) linagliptina e (b) sitagliptina . Adaptado de (270,271).

Estas descobertas indicam coletivamente que a inibição da DPP-4 se mostra promissora em modelos pré-clínicos para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Porém a utilização de novos tratamentos resistentes à DPP-4 como estratégia terapêutica autônoma ou a coadministração de inibidores da DPP-4 com tratamentos já existentes requer uma avaliação mais aprofundada (7).

4.4. Metformina

O cloridrato de metformina (**Figura 4.10**) é o principal fármaco aprovado para o tratamento da DM2, permitindo controlar eficazmente a glicémia e aumentar a sensibilidade à insulina (272). Além disso, muitas evidências apoiam o facto de que a metformina pode diminuir o risco de DA ao melhorar a resistência à insulina ou a diminuir a fosforilação da τ através da ativação indireta da PP2A (273,274).

Evidências pré-clínicas, em modelos de ratos com DA, sugerem que a metformina pode melhorar a função cognitiva através de uma redução da τ fosforilada (276). Além disso estudos mostram que a metformina melhorou a aprendizagem e a memória através de uma neurogênese melhorada e redução da inflamação (277,278). Outros estudos demonstraram que o efeito neuroprotetor da metformina também é devido ao aumento da expressão de IDE, que demonstrou reduzir a carga de A β no cérebro (279).

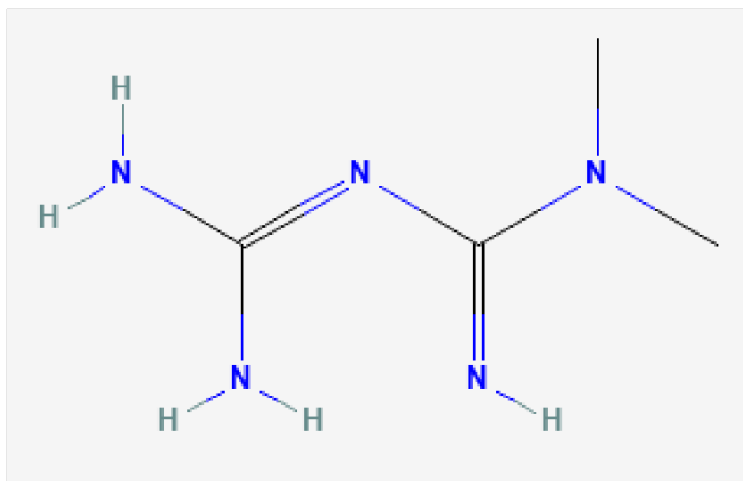


Figura 4.10: Estrutura química da metformina. Adaptado de (275)

Apesar das evidências pré-clínicas serem promissoras, poucos são os estudos, em populações com DA, que visam avaliar a eficácia do uso de metformina na redução das alterações fisiopatológicas ou cognitivas. Um ensaio piloto de 12 meses em 80 doentes com DCL, amnésicos e com excesso de peso, sem DM2, em que foram administrados 1000 mg de

metformina 2 vezes ao dia, revelou melhorias significativas na cognição e memória (280). Noutro ensaio, a metformina melhorou o fluxo sanguíneo cerebral nas regiões orbitofrontais superiores e médias, bem como melhorou as funções cognitivas (281).

Ensaio em doentes com DM2, o uso prolongado de metformina (>2 anos) reduziu significativamente o risco de desenvolver doenças neurodegenerativas, incluindo demência, DA, DCL, doença de Parkinson, com um período médio de 5,2 anos, apoiando assim a hipótese de que o tratamento a longo prazo é eficaz na redução do risco de declínio cognitivo em casos de DM2 (282).

No entanto, alguns relatórios mostraram que a metformina não teve efeitos e que inclusivamente provocou um aumento do risco de DA, que pode ser causado pelo facto de a metformina agravar a deficiência de vitamina B12 (283–286). Porém noutro estudo caso-controlo, não houve evidência de que o tratamento a longo prazo com metformina aumentasse o risco de desenvolvimento de DA, pelo contrário, foi evidenciado que o tratamento com metformina estaria associado a redução do risco de DA especialmente para doentes idosos com diabetes (282,287).

As discrepâncias nos resultados podem resultar de questões metodológicas, uma vez que vários estudos não têm em conta a duração, a gravidade da diabetes ou o quão bem a diabetes é controlada. Estas omissões podem levar a conclusões inconsistentes ou incompletas. Considerando estas limitações, é evidente a necessidade de continuar a investigação nesta área. Estudos futuros devem adotar abordagens mais abrangentes, pesquisas mais detalhadas são essenciais para aprofundar a nossa compreensão dos mecanismos de ação subjacentes e esclarecer as discrepâncias observadas nos estudos atuais (282).

4.5. Agonistas PPAR γ (Tiazolidinedionas)

O recetor nuclear γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) é um fator de transcrição ativado por ligante que regula o metabolismo lipídico e a inflamação (288). Agonistas como as tiazolidinedionas (TZDs) estão aprovados para utilização na DM2 desde 1997, funcionando como reguladores da glicémia e dos níveis de triglicéridos, ao mesmo tempo que aumentam a sensibilidade à insulina (289). Foi observada uma expressão aumentada de PPAR γ em cérebros com DA e sugere-se que os agonistas possam inibir eventos inflamatórios e ser benéficos no tratamento da DA (289).

Em modelos animais de DA, a pioglitazona (**Figura 4.11**) demonstrou reduzir os níveis de A β 42 no cérebro, o número de micróglias ativadas e marcadores inflamatórios (290,291). Estes efeitos positivos estão provavelmente restritos à pioglitazona, que tem uma boa penetração na BHE, em contraste com a rosiglitazona, que tem uma baixa penetração (292).

Tem sido comprovado que a terapêutica a longo prazo com pioglitazona pode diminuir a demência e a DM2 (294). Num grande ensaio clínico (estudo de fase III ‘TOMMORROW’) com indivíduos com risco de DA e sem diabetes, a pioglitazona (0,8 mg/dia da formulação de liberação prolongada) demonstrou adiar o início do déficit cognitivo (295).

Outro ensaio clínico aberto e controlado de pequena escala, com a duração de 6 meses, envolvendo 42 doentes com DA ligeira e DM, os doentes foram randomizados para receber 1530 mg de pioglitazona por dia ou placebo. Os participantes tratados com pioglitazona também demonstraram uma melhoria da cognição em diversas avaliações neuropsicológicas, incluindo o MMSE, e o aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional no lobo parietal (296).

Ao analisar a associação da pioglitazona e a incidência de demência, determinada por pelo menos duas consultas externas ou uma consulta de internamento por demência, outro estudo com 145.928 participantes livres de demência e DM2, observou que a utilização a longo prazo parece promissora na redução da incidência de demência na DM2 (294).

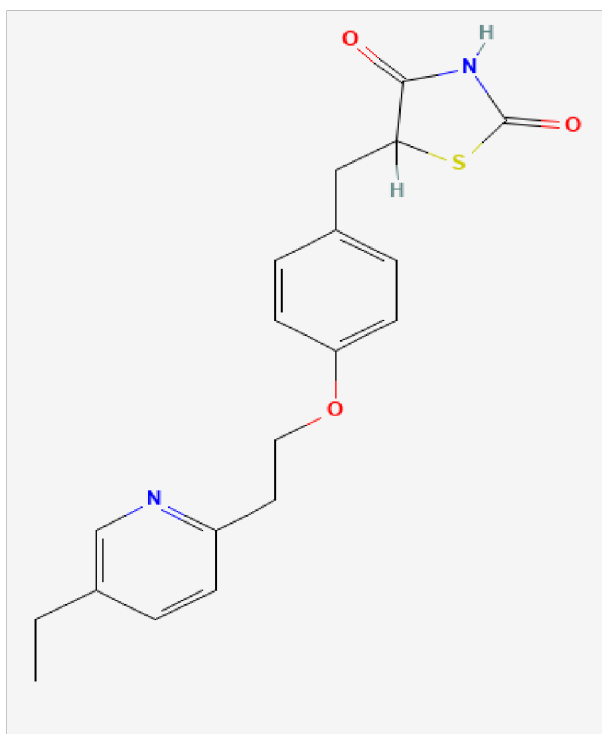


Figura 4.11: Estrutura química da pioglitazona. Adaptado de (293).

Além disto, ensaios piloto mostraram que o tratamento com rosiglitazona na DA, proporcionou melhorias na recordação tardia e na atenção e alteração do ADAS-Cog em relação ao valor basal em doentes com DA não portadores de ApoE4 (297,298). Os benefícios cognitivos observados foram dose-dependentes, apenas em populações com défices ligeiros a moderados, e podem depender do estado da ApoE4. A utilidade da rosiglitazona é ainda limitada por questões de segurança, além de não ter sido observada melhoria significativa em populações com DA (299,300).

Os agonistas duplos do PPAR (PPAR δ/γ) podem demonstrar uma vantagem em relação aos agonistas simples, uma vez que o PPAR δ é predominante no cérebro, seguido pelo PPAR γ . Porém ainda são necessários mais estudos para estabelecer evidências conclusivas sobre o seu mecanismo de ação e eficácia. Estudos futuros serão cruciais para elucidar completamente o papel desses recetores na neuroproteção e sua interação com as vias de sinalização da insulina no cérebro (300,301).

4.6. Inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B)

As proteínas tirosina fosfatases (PTPs) são enzimas que controlam a fosforilação dos resíduos de tirosina em proteínas subjacentes aos processos celulares vitais de uma forma coordenada e reversível (302). Especificamente, a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) tem um papel direto na transdução do sinal da insulina e da leptina, desfosforilando os recetores de insulina e os seus substratos (303).

A leptina é uma hormona e um fator de crescimento envolvido na regularização da utilização de energia, que pode interagir com o recetor da insulina e ressensibilizar a sinalização da insulina, ativando o IRS, e a via PI3K/AKT (304). A disfunção neuronal da sinalização da insulina e da leptina tem sido associada a um aumento da atividade da PTP1B (305).

A inibição da PTP1B pode ser benéfica no tratamento da DA como meio de sensibilização das vias neuronais de sinalização defeituosas da insulina e da leptina (306,307). Estudos com estes inibidores observaram uma melhoria da aprendizagem e memória, diminuição do stress oxidativo, da neuroinflamação mediada por micróglia e regulação das sinapses (305). Os possíveis mecanismos associados podem ser a otimização da sinalização da leptina no hipocampo que contribui para atenuar o declínio cognitivo e os déficits de memória associados à DA, resultando na diminuição dos níveis de A β e da fosforilação da τ nas células neuronais, prevenindo ou minimizando a morte neuronal induzida pela DA (308–310).

Estudos recentes em modelos de ratinhos com DA indicam que o uso de trodusquemina (**Figura 4.12**), um inibidor da PTP1B, poderá prevenir os sintomas fisiológicos e cognitivos da DA familiar. Foi observado que a utilização de trodusquemina em ratinhos resultou na prevenção da perda neuronal do hipocampo, na inflamação e do declínio cognitivo. Além disso, a resposta à insulina foi recuperada através da restauração dos níveis de IRS1 e da mesma forma, a fosforilação basal da GSK3 β cerebral foi restaurada (311). No entanto, devido à escassez de investigação sobre o papel da PTP1B na neurodegeneração, não se sabe se a inibição da PTP1B atrasa, previne ou melhora temporariamente os sintomas da DA (305).

Além disso, os inibidores concebidos para se ligarem ao sítio ativo da PTP1B exibem frequentemente efeitos de ligação fora do alvo a outras PTPs e, por isso, seria difícil inibir a PTP1B isoladamente quando avaliada em populações humanas, sendo então necessário mais investigações neste campo (313).

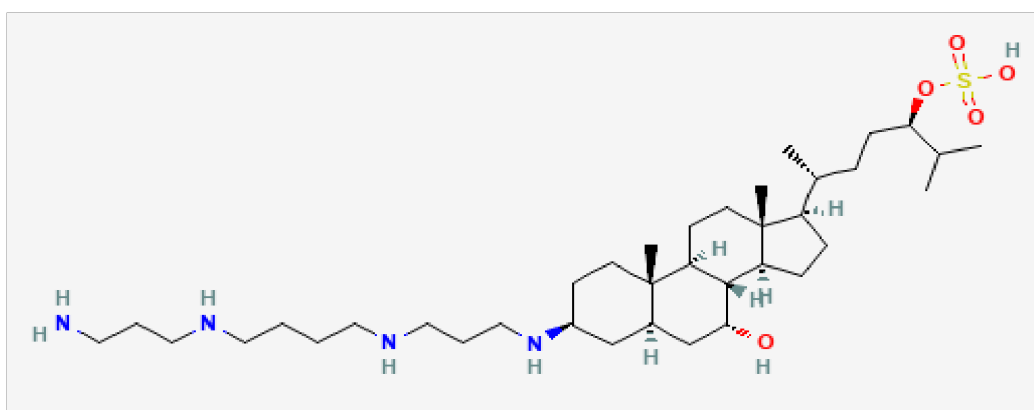


Figura 4.12: Estrutura química da trodusquemina. Adaptado de (312).

4.7. Inibidores SGLT2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) (**Figura 4.13**) são uma classe aprovada de medicamentos para a DM2 que reduzem os níveis de glicose no sangue através da inibição da sua reabsorção mediada pelo co-transportador SGLT2 no rim (314).

Os inibidores SGLT2 reduzem a produção de ROS, protegem a integridade mitocondrial e reduzem a inflamação, pelo que esta classe de fármacos representa uma estratégia promissora para as doenças neurodegenerativas, com os investigadores a destacarem a sua possível utilidade para a modificação da DA (315). Além disso, a sua utilização está associada à redução do risco de demência em pessoas com DM2; dados recentes indicam que esta classe de fármacos tem realmente efeitos neuroprotetores (218).

No estudo feito por Siao *et al.*, em 2022, os doentes a quem foram prescritos inibidores do SGLT2 apresentaram uma redução de 11% no risco de incidência de demência em comparação com os não utilizadores (316). Além disso, entre 106.903 participantes com DM, aqueles que receberam um inibidor SGLT2 apresentaram um risco de demência menor comparativamente aos que foram tratados com inibidores da DPP-4 (317). Dos inibidores do SGLT2 examinados, a dapagliflozina exibiu um menor risco de demência, seguido pela empagliflozina, enquanto os utilizadores de canagliflozina não apresentaram uma redução significativa do risco (317). Por outro lado, estudos demonstraram que a canagliflozina inibe a enzima AChE (318).

Em outros estudos com modelos de DA em ratos, a dapagliflozina melhorou a função cognitiva e diminuiu a patologia da DA enquanto que a terapia a longo prazo com empagliflozina diminuiu a atrofia cerebral e a patologia da DA, melhorando a função cognitiva (319,320). Em 21 indivíduos não diabéticos com 55 ou mais anos, 14 dias de tratamento com 25 mg de empagliflozina melhoraram as vias de sinalização da insulina no cérebro (IRS-1/AKT) e reduziram as concentrações de glutamato (321).

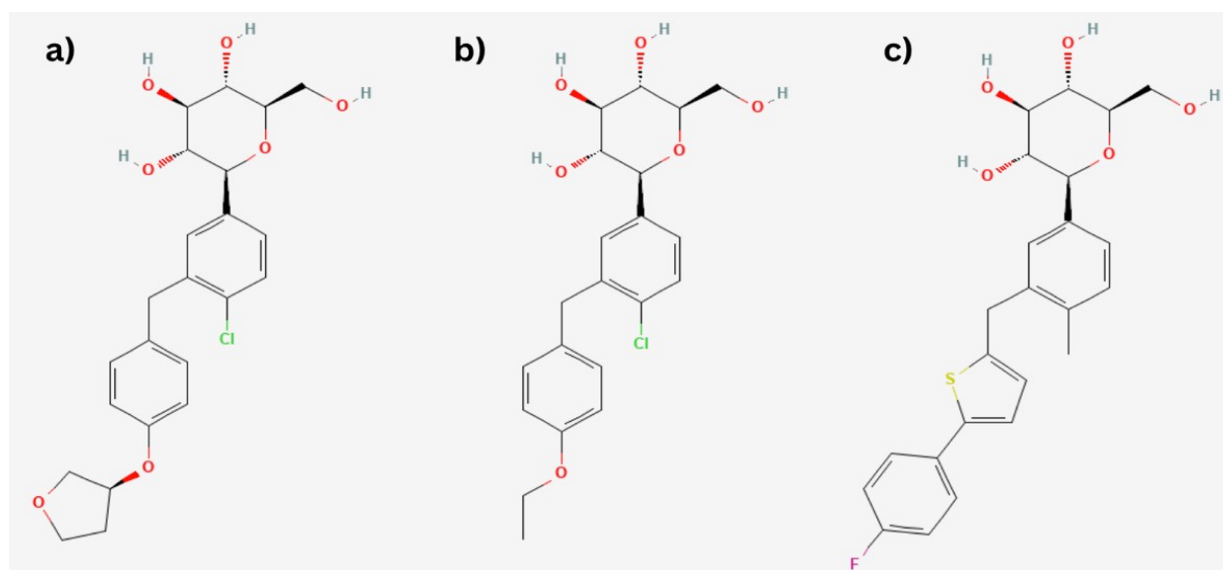


Figura 4.13: Estrutura química da (a) empagliflozina, (b) dapagliflozina e (c) canagliflozina
Adaptado de (323-325).

Assim, os inibidores do SGLT2 poderão constituir uma ferramenta terapêutica promissora para aliviar défices de sinalização cerebral da insulina e excitotoxicidade do glutamato observados na DA. Ensaio clínicos atuais tem procurado avaliar a eficácia da combinação de insulina regular intranasal e empagliflozina em doentes com DCL amnésico ou DA precoce (219,322).

5. Limitações e Perspetivas Futuras

5.1. Tratamento Personalizado

A determinação da dose ideal e da duração do tratamento com medicamentos antidiabéticos para o tratamento da DA é um campo de pesquisa que está em constante evolução. Para estabelecer o regime de tratamento mais apropriado para cada doente, é essencial considerar diversos fatores, entre eles, o tipo específico de agente antidiabético utilizado, o estadio e a gravidade da doença, o estado geral de saúde do doente e possíveis interações com outros medicamentos (326).

A personalização do tratamento será crucial, pois cada doente pode responder de maneira diferente ao tratamento. Portanto, os médicos deverão avaliar cuidadosamente esses aspetos para criar um plano que maximize os benefícios e minimize os riscos. À medida que novas pesquisas vão sendo realizadas, a compreensão sobre a aplicação desses fármacos na DA continua a expandir-se, o que pode levar a ajustes nas recomendações de dose e duração do tratamento ao longo do tempo. Isso enfatiza a necessidade de uma abordagem flexível e baseada em evidências atualizadas (326).

Além disso, é necessário considerar os efeitos adversos das terapias antidiabéticas. Por exemplo, a metformina pode causar problemas gastrointestinais, como diarreia e náuseas. As insulinas podem aumentar o risco de hipoglicémia, enquanto as TZD estão associadas ao ganho de peso e a um maior risco de problemas cardiovasculares (327). Futuramente, ao seleccionar o medicamento mais adequado, é fundamental avaliar o perfil individual do doente, tendo em conta o seu histórico médico, outras condições de saúde e possíveis interações com outros medicamentos (327).

A avaliação da eficácia e segurança de medicamentos antidiabéticos no tratamento da DA requer estudos clínicos rigorosos e investigações em condições reais. Estes são essenciais para determinar as doses ideais que maximizam os benefícios terapêuticos e minimizam os riscos. Além disso, estudos de longo prazo são cruciais para avaliar a eficácia sustentada desses medicamentos e estabelecer a duração ideal do tratamento em doentes com DA. Estas pesquisas são fundamentais para compreender os efeitos a longo prazo das terapias antidiabéticas, permitindo ajustes nas abordagens terapêuticas conforme o surgimento de dados mais atuais. Este processo contínuo de investigação é vital para desenvolver protocolos de tratamento mais eficazes e seguros, beneficiando doentes que enfrentam estas condições complexas (328).

Além do mais, é importante ter em atenção no futuro que doenças neurodegenerativas, como a DA, são condições crônicas e progressivas que podem exigir o uso prolongado de agentes antidiabéticos, possivelmente por toda a vida do doente. Isso torna essencial o estabelecimento de regimes de monitorização contínua e abrangente, incluindo avaliações clínicas regulares e análises de biomarcadores relevantes. Este acompanhamento constante é crucial para orientar as decisões terapêuticas ao longo do tempo, permitindo que os médicos façam ajustes oportunos no tratamento. Essa abordagem adaptativa é vital para manter a eficácia e segurança do tratamento diante da natureza evolutiva das doenças neurodegenerativas, visando otimizar a gestão dessas condições complexas e melhorar a qualidade de vida dos doentes a longo prazo (329).

A abordagem personalizada deverá ter em conta diversos fatores que podem influenciar significativamente o sucesso do tratamento (329). A idade do doente, por exemplo, pode afetar a farmacocinética do fármaco e a tolerabilidade do doente aos efeitos adversos. As comorbilidades presentes podem interagir com o tratamento ou exigir ajustes na dose. A capacidade e disposição do doente em aderir ao regime posológico também são cruciais, pois mesmo o melhor plano de tratamento será ineficaz se não for seguido corretamente (330).

Além disso, é importante alinhar os objetivos do tratamento com as expectativas e desejos do próprio doente. Alguns podem priorizar a qualidade de vida em detrimento de intervenções mais agressivas, enquanto outros podem estar dispostos a tolerar efeitos secundários mais intensos em busca de resultados mais robustos. Ao considerar todos estes aspetos, planos de tratamento verdadeiramente personalizados deverão ser desenvolvidos, aumentando as chances de sucesso terapêutico e melhorando a satisfação do doente com o cuidado recebido (330).

Esforços contínuos de pesquisa, investigação e os ensaios clínicos em andamento desempenham um papel vital neste processo, gerando constantemente novas informações sobre o uso ideal desses medicamentos. Estes dados são essenciais para a formulação de *guidelines* terapêuticas baseadas em evidências, que por sua vez orientam os médicos na criação de planos de tratamento individualizados. À medida que a compreensão sobre o tratamento da DA com agentes antidiabéticos evolui, é possível refinar ainda mais as abordagens terapêuticas, potencialmente melhorando os resultados dos tratamentos para doentes com doenças neurodegenerativas (331).

5.2. Combinação de fármacos

A combinação de agentes antidiabéticos com outras abordagens terapêuticas no tratamento de doenças neurodegenerativas também pode potencialmente oferecer maior neuroproteção e melhores resultados clínicos. Ao visar múltiplos processos patológicos em simultâneo, as terapias combinadas têm o potencial de exercer efeitos sinérgicos e proporcionar uma abordagem mais abrangente ao tratamento da DA (332).

Uma potencial estratégia é combinar agentes antidiabéticos com medicamentos que visem especificamente modificar as características patológicas subjacentes das doenças neurodegenerativas. Por exemplo, as terapias anti-amilóide ou anti-tau que visam reduzir a acumulação e agregação de placas A β ou emaranhados neurofibrilares podem ser utilizadas com agentes antidiabéticos. Os efeitos combinados da redução da agregação proteica e da modulação do metabolismo da glicose e das vias de sinalização da insulina poderão ter um maior impacto na progressão da doença (204).

Para além das abordagens farmacológicas, as intervenções no estilo de vida podem desempenhar um papel significativo na terapia combinada. Está demonstrado que as modificações no estilo de vida, como o exercício regular, as alterações na dieta e a estimulação cognitiva, têm efeitos neuroprotetores e podem complementar os efeitos dos agentes antidiabéticos. Combinadas com agentes antidiabéticos, estas intervenções podem promover sinergicamente a saúde e a função neuronal (333).

No entanto, é essencial avaliar cuidadosamente a segurança e as potenciais interações da combinação de agentes antidiabéticos com outras abordagens terapêuticas. As interações medicamentosas, os efeitos secundários e os fatores individuais do doente devem ser considerados ao conceber terapias combinadas (334).

Estudos futuros deverão investigar a eficácia e segurança de terapias combinadas envolvendo agentes antidiabéticos e outras abordagens terapêuticas. Esta linha de pesquisa requer a condução de ensaios clínicos meticulosamente desenhados, visando avaliar não apenas a eficácia e segurança dessas combinações, mas também os seus potenciais efeitos sinérgicos. Estes estudos serão cruciais para compreender os benefícios a longo prazo e os possíveis riscos associados à integração de diferentes modalidades de tratamento na DA (335).

Paralelamente, há um foco crescente na identificação de biomarcadores específicos e características individuais dos doentes que possam prever a resposta a determinadas combinações terapêuticas. Esta abordagem personalizada promete revolucionar o tratamento das doenças neurodegenerativas, permitindo que os médicos criem estratégias de tratamento individualizadas de acordo com o perfil único de cada doente (335). Ao combinar o poder dos agentes antidiabéticos com outras terapias inovadoras e utilizar marcadores preditivos de resposta, espera-se desenvolver intervenções mais eficazes e individualizadas, potencialmente melhorando significativamente os resultados para doentes com estas condições complexas (335).

5.3. Novos alvos e terapias emergentes

Como visto anteriormente, estudos, ensaios pré-clínicos e clínicos realizados até agora mostram que os medicamentos antidiabéticos podem ter efeitos neuroprotetores, especialmente na DA. Esses resultados são promissores e oferecem novas possibilidades para o tratamento. No entanto, ainda não se entende completamente como esses fármacos atuam na DA. E por isso são necessárias mais investigações para validar estes resultados e estabelecer a eficácia e segurança destes agentes no tratamento da DA (335).

Da mesma forma, novos medicamentos sensibilizadores da insulina estão a ser desenvolvidos para atingir vias específicas envolvidas no metabolismo da glicose e na sinalização da insulina. Ao aumentar a sensibilidade à insulina e melhorar a utilização da glicose, estes medicamentos podem oferecer uma maior eficácia e redução dos efeitos secundários em comparação com os agentes antidiabéticos existentes. Os seus potenciais efeitos neuroprotetores e propriedades modificadoras da doença justificam uma exploração mais aprofundada (336).

São necessários esforços de investigação e ensaios clínicos em curso para enfrentar estes desafios, descobrir novos alvos terapêuticos e avaliar terapias emergentes. As colaborações entre investigadores, médicos e indústrias farmacêuticas são cruciais para o avanço desta área e para transformar as descobertas científicas em tratamentos eficazes para doentes com DA. Ao explorar novos alvos e terapias emergentes, o campo dos agentes antidiabéticos como abordagens terapêuticas para doenças neurodegenerativas pode melhorar significativamente os resultados e a qualidade de vida dos doentes com DA (335).

6. Medidas não farmacológicas

As intervenções no estilo de vida dirigidas aos padrões alimentares e à atividade física são moduladores eficazes bem conhecidos da resistência periférica à insulina e, desde 2015, têm sido propostas como uma possível estratégia preventiva ou terapêutica para a DA (166).

O exercício físico é, sem dúvida, o modulador mais poderoso da resistência periférica à insulina e tornou-se também um campo de investigação ativo na prevenção da DA e do declínio cognitivo (166). A atividade física reduz o risco do aparecimento da DA (308) e já foi comprovado que um estilo de vida ativo também pode proteger contra o déficit cognitivo nos idosos (337,338).

Além disso, adultos que consomem dietas ricas em hidratos de carbono simples e gorduras saturadas têm um risco aumentado de desenvolver DA em comparação com aqueles que consomem dietas ricas em proteínas magras e gorduras polinsaturadas (166).

6.1. Exercício físico

A prática de exercício físico é uma das estratégias não farmacológicas mais eficazes no tratamento da DA. Melhora as funções cognitivas em doentes idosos com DA, além de estar associado a redução de A β (10). Além disso, muitos fatores de risco relacionados com a resistência à insulina e DA, como a hipertensão e as doenças metabólicas, podem ser prevenidas ou tratadas através do exercício físico (166). É razoável considerar que o exercício mitiga o efeito patogénico comum entre a DA e a resistência à insulina, melhorando o metabolismo da glicose e a sinalização da insulina (10).

Estudos conduzidos em modelos animais têm revelado uma série de efeitos benéficos do exercício físico sobre o cérebro. Primeiramente, o exercício aumenta a sensibilidade do cérebro à insulina, o que pode ter implicações positivas para o metabolismo cerebral e a função cognitiva. Além disso, a atividade física regular melhora significativamente a função mitocondrial nas células cerebrais, otimizando a produção de energia e, conseqüentemente, o desempenho neuronal. Outro benefício notável é a redução do stress oxidativo no cérebro, um fator frequentemente associado a danos celulares e declínio cognitivo. Por fim, os estudos indicaram que o exercício tem um impacto positivo na proteína tau, reduzindo a sua hiperfosforilação e agregação nos neurónios. Este último efeito é particularmente relevante, na DA (339,340).

Embora a atividade física tenha melhorado a sensibilidade cerebral à insulina em estudos com roedores, resultando numa melhoria da função mitocondrial, na redução do stress oxidativo e na redução da hiperfosforilação e agregação da τ nos neurónios (310,311), nenhum estudo em humanos avaliou ainda os efeitos do exercício na sensibilidade cerebral à insulina (339,340).

Sendo assim, a relação entre exercício físico, resistência à insulina e saúde cerebral merece uma investigação mais aprofundada. Se os benefícios do exercício na melhoria da sensibilidade à insulina observados no organismo também se aplicarem ao cérebro humano, isso poderia fornecer dados valiosos sobre como a atividade física influencia o risco de desenvolvimento da DA e outras condições neurodegenerativas relacionadas. Estudos nesta área poderiam esclarecer os mecanismos pelos quais o exercício pode potencialmente proteger contra ou retardar o início dessas doenças, oferecendo novas perspectivas para estratégias de prevenção e tratamento (166).

6.2. Dieta

Vários estudos realizados em modelos animais indicam que uma dieta rica em gordura prejudica a sinalização cerebral da insulina. As dietas ricas em gordura e com um índice glicémico elevado diminuem a concentração de insulina no LCR, e isto está correlacionado com o aumento dos níveis de $A\beta_{42}$ no LCR (341).

Uma dieta com baixo teor de gordura e baixo índice glicémico aumenta as concentrações de insulina em indivíduos com DCL para níveis semelhantes aos encontrados em pessoas cognitivamente saudáveis (341).

Além disso, os doentes com DA que apresentam deficiência de ácidos gordos ómega-3 têm maior probabilidade de demonstrar um défice cognitivo associado ao envelhecimento; nestes casos, a suplementação dietética com estes ácidos gordos produz efeitos neuroprotetores, manifestados como um risco reduzido de défice cognitivo na DA (342). O ácido eicosapentaenóico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA) reduzem a formação de fragmentos $A\beta$, e o DHA aumenta a formação de sinapses (343).

Embora vários destes estudos tenham demonstrado que dietas ricas em gordura prejudicam a sinalização cerebral da insulina em modelos animais (315,316), apenas alguns estudos em humanos analisaram diretamente os efeitos da dieta na insulina cerebral (344,345).

Num ensaio clínico randomizado, adultos cognitivamente saudáveis e adultos com DCL consumiram uma dieta rica em gordura saturada e rica em hidratos de carbono simples (ou seja, uma dieta rica em gordura e com alto índice glicémico) ou uma dieta eucalórica com baixo teor de gordura saturada e baixo teor de hidratos de carbono (dieta com baixo teor de gordura saturada e baixo índice glicémico), durante 4 semanas. A dieta rica em gordura e com alto índice glicémico reduziu as concentrações de insulina no LCR, levando os adultos saudáveis numa direção comumente observada em pessoas com DA, enquanto a dieta com baixo teor de gordura e baixo índice glicémico aumentou as concentrações de insulina em pessoas com DCL para níveis semelhantes aos observados em pessoas cognitivamente saudáveis (341). As alterações induzidas pela dieta na concentração da insulina no LCR também se correlacionaram com as alterações nos níveis observados de A β 42 do LCR (341).

Num outro estudo, a restrição alimentar em adultos obesos ou diabéticos melhorou a resposta do cérebro aos estímulos alimentares, avaliada por ressonância magnética funcional após administração intranasal de insulina (346). Embora os mecanismos através dos quais estes efeitos são mediados sejam provavelmente multifatoriais, a dieta modula muitos fatores de risco associados à DA, tais como a resistência cerebral e periférica à insulina, inflamação, obesidade, diabetes e doenças vasculares (347).

7. Intervenção do farmacêutico

Os doentes com demência enfrentam diversos desafios relacionados ao uso dos medicamentos e não só. Esses desafios surgem devido a vários fatores, incluindo alterações fisiológicas que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, declínio cognitivo que dificulta o seguimento correto das instruções médicas, alterações na BHE que podem prejudicar a eficácia e segurança dos fármacos, e baixa adesão ao tratamento frequentemente observada devido às dificuldades cognitivas (348).

Estudos indicam que uma grande maioria dos doentes com demência, entre 65% e 93%, é afetada por pelo menos um dos desafios anteriormente listados, que levam a consequências como o uso inadequado de medicamentos, ineficácia do tratamento, utilização de medicamentos desnecessários e não adesão ao tratamento. Estudos mostram que os principais problemas de não adesão incluíam os efeitos adversos dos medicamentos, falta de informação sobre os mesmos, esquemas terapêuticos complexos e comorbilidades concomitantes. Esses dados destacam a necessidade de uma gestão cuidadosa e personalizada da medicação para doentes com demência, visando minimizar os riscos e otimizar os benefícios do tratamento (348).

Os farmacêuticos desempenham um papel crucial no apoio a doentes com DA, as suas famílias e cuidadores. Como o último profissional de saúde a ter contato com o doente antes do início do tratamento, o farmacêutico tem a responsabilidade de esclarecer dúvidas sobre posologia, indicações e efeitos adversos que podem não ter sido abordados pelo médico. Ao fornecer informações claras e precisas, o farmacêutico ajuda a prevenir efeitos adversos, interações medicamentosas e problemas de adesão ao tratamento, contribuindo para uma melhor qualidade de vida do doente. O aconselhamento farmacêutico aos cuidadores e doentes sobre a gestão medicamentosa é fundamental para garantir o uso correto dos medicamentos. Por exemplo, o farmacêutico pode orientar que o donepezilo deve ser tomado antes de dormir, que a galantamina deve ser ingerida com alimentos e explicar a forma correta de trocar os adesivos de rivastigmina. Essas orientações específicas são essenciais para otimizar o tratamento e minimizar possíveis complicações (349).

Um estudo que avaliou o impacto da intervenção farmacêutica na DA observou que intervenções comuns feitas pelo farmacêutico comunitário tiveram impacto na eficácia e adesão a terapêutica, contribuindo para um melhor tratamento (348). Estas intervenções incluem ajustes na posologia, encaminhamento para outros serviços de saúde, monitorização domiciliar da pressão arterial e glicémia, preparação individualizada da medicação (PIM), educação sobre o uso adequado de medicamentos, dos benefícios da adesão e de alimentação saudável (348).

A avaliação de comorbilidades como DM, hipertensão e dislipidemia ajudaram a controlar parâmetros fisiológicos e bioquímicos, contribuindo para resolver problemas de adesão e eficácia do tratamento. Quando os problemas relacionados às comorbilidades foram devidamente tratados e controlados, observou-se uma melhoria notável no desempenho cognitivo dos doentes (349).

As intervenções não farmacológicas desempenham um papel crucial na melhoria da qualidade de vida tanto dos doentes com DA quanto de suas famílias. Os farmacêuticos, ao ir além do seu papel tradicional na gestão de medicamentos, podem oferecer aos doentes orientações valiosas sobre um estilo de vida saudável (349). Uma das principais contribuições dos farmacêuticos é auxiliar na criação de uma rotina diária estruturada. Essa organização pode proporcionar um sentimento de estabilidade e previsibilidade, elementos essenciais para doentes com demência. Além disso, os farmacêuticos podem recomendar adaptações no ambiente doméstico, tornando-o mais seguro e adequado às necessidades específicas do doente (349).

Outra área importante de intervenção, é a sugestão de atividades ocupacionais. Estas atividades não apenas promovem o bem-estar geral, mas também podem ajudar a retardar o progresso da doença. Os farmacêuticos podem indicar exercícios cognitivos, atividades físicas leves e passatempos que estimulem a mente e mantenham o doente ocupado (349).

Ao integrar essas abordagens não farmacológicas ao plano de cuidados, os farmacêuticos contribuem significativamente para uma gestão mais completa da DA. Essas intervenções, quando combinadas com o tratamento medicamentoso apropriado, podem resultar numa melhoria substancial da qualidade de vida do doente e reduzir o stress dos cuidadores e familiares (349).

Por outro lado, a relação entre a DA e a DM2 destaca a importância do papel do farmacêutico na gestão integrada destas condições. O controlo adequado dos níveis de glicemia, a adesão à terapia antidiabética e a promoção de estilos de vida saudáveis são cruciais para prevenir o avanço de ambas as patologias (166).

Os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na prevenção e gestão da DA e da DM2, oferecendo aconselhamento sobre a adoção de uma dieta equilibrada, a prática regular de exercício físico, a manutenção de bons hábitos de sono, a redução do stress, a cessação tabágica, o consumo moderado de álcool e a estimulação regular do cérebro através de atividades cognitivas. Ao fornecer orientações sobre estes aspetos, os farmacêuticos contribuem significativamente para melhorar a qualidade de vida dos doentes, potencialmente retardando a progressão tanto da DA quanto da DM2 (166).

Os farmacêuticos também oferecem suporte emocional tanto aos doentes quanto aos cuidadores, aliviando o peso emocional que o diagnóstico pode trazer. Produtos como fraldas para incontinência e cremes hidratantes são recomendados para garantir o conforto dos doentes em fases mais avançadas da DA. Também podem aconselhar sobre soluções de mobilidade e segurança, como cadeiras de rodas e andarilhos, promovendo a independência dos utentes (350).

É fundamental oferecer apoio não apenas aos doentes que recebem cuidados, mas também aos cuidadores. Estudos mostram que muitos cuidadores enfrentam complicações de saúde devido à sobrecarga emocional e física do cuidado, manifestando sintomas como ansiedade e depressão. Assim, ações direcionadas às necessidades dos cuidadores são essenciais para melhorar a sua qualidade de vida e garantir um cuidado mais eficaz aos doentes com DA (351).

8. Conclusão

A presente revisão explorou a complexa relação entre a resistência à insulina e a DA, revelando uma interligação significativa entre estas duas condições patológicas aparentemente distintas. Esta interação, também designada por alguns investigadores como "diabetes tipo 3", destaca a importância crucial do metabolismo da insulina na saúde cerebral e na patogênese da Doença de Alzheimer.

As evidências acumuladas ao longo das últimas décadas sugerem fortemente que a resistência à insulina desempenha um papel crucial no desenvolvimento e progressão da DA, estabelecendo uma conexão entre as disfunções metabólicas e as alterações neurodegenerativas características desta demência.

A insulina, normalmente associada ao metabolismo da glicose, demonstrou ter funções cruciais SNC. Além de regular o metabolismo energético cerebral, a insulina está envolvida em processos cognitivos, incluindo aprendizagem e memória. A descoberta de que o cérebro não só responde à insulina periférica, mas também poderá produzir insulina localmente, revolucionou a compreensão sobre o seu papel na saúde cerebral.

A resistência à insulina, um estado em que as células se tornam menos sensíveis à ação da insulina, emerge como um fator de risco significativo para a DA. Este estado de resistência compromete não apenas o metabolismo energético cerebral, mas também afeta diretamente os mecanismos patológicos associados à DA. A resistência à insulina no cérebro está ligada a um aumento na produção e acumulação de $A\beta$, à hiperfosforilação da proteína τ , e à neuroinflamação, processos patológicos característicos da DA. Além disso, a resistência à insulina está intimamente relacionada com outras condições metabólicas, como DM2, obesidade e síndrome metabólica, que por sua vez são fatores de risco para a DA. Esta interligação sugere que as intervenções direcionadas à melhoria da sensibilidade à insulina podem ter um impacto positivo na gestão da DA.

As evidências discutidas nesta revisão ressaltam o potencial terapêutico de tratar a resistência à insulina como uma abordagem promissora na prevenção e tratamento da DA. Agentes antidiabéticos, originalmente criados para o tratamento da diabetes, demonstraram efeitos neuroprotetores ao regular o metabolismo da glicose, ao exercer ações anti-inflamatórias, modular o stress oxidativo e melhorar a função mitocondrial. Estudos *in vitro* e em modelos animais oferecem evidências desses efeitos, mostrando melhorias na cognição.

Embora os estudos clínicos sobre o uso dos agentes antidiabéticos em doenças neurodegenerativas tenham mostrado resultados promissores, há necessidade de pesquisas adicionais e ensaios clínicos de maior escala para determinar a sua eficácia, dose ideal e perfis de segurança a longo prazo. É importante também discutir as limitações desta abordagem, como os efeitos adversos específicos dos medicamentos e a variabilidade na resposta ao tratamento, de modo a maximizar os benefícios desses agentes. Futuras investigações devem esclarecer melhor os mecanismos pelos quais os antidiabéticos promovem a neuroproteção, sendo necessário ensaios clínicos de grande escala, que incluam populações diversas e avaliem os resultados a longo prazo.

Além disso, a exploração de terapias combinadas, abordagens de medicina de precisão e novos alvos terapêuticos mostra-se promissora para melhorar os resultados no tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA. Nesse contexto, estratégias que melhorem a sinalização da insulina no cérebro, como o uso de insulina intranasal, análogos GLP-1 e intervenções no estilo de vida que promovam a sensibilidade à insulina, surgem como abordagens promissoras. Essas estratégias não só podem ajudar a prevenir o desenvolvimento da DA, mas também têm o potencial de retardar a sua progressão em indivíduos já diagnosticados.

As implicações destas abordagens inovadoras são potencialmente profundas, não apenas para a saúde individual, mas também para os sistemas de saúde pública e para a economia em geral. Compreender melhor a relação entre distúrbios metabólicos e neurodegenerativos pode contribuir para reduzir os impactos socioeconômicos devastadores associados a essas condições.

É importante destacar que, embora a conexão entre resistência à insulina e DA esteja bem estabelecida, os mecanismos exatos que vinculam essas condições ainda não são completamente compreendidos. A complexidade das interações entre metabolismo, inflamação e neurodegeneração no contexto da DA exige mais pesquisas para uma compreensão mais aprofundada desses processos. Deste modo, o conceito de "diabetes tipo 3" surge como um campo promissor de investigação que pode abrir caminho para o desenvolvimento de uma ampla gama de estratégias preventivas e terapêuticas, beneficiando tanto os doentes atuais quanto os futuros.

Em conclusão, a resistência à insulina representa um elo crítico entre as disfunções metabólicas e a neurodegeneração observada na DA. Esta compreensão abre novas direções para a prevenção e tratamento da DA, enfatizando a importância de uma abordagem abrangente que considere tanto a saúde metabólica quanto a neurológica.

Futuros estudos e ensaios clínicos focados na modulação da sinalização da insulina no cérebro podem oferecer informações valiosas e potencialmente levar a terapias mais eficazes para combater esta devastadora doença neurodegenerativa. Além disso, esta linha de pesquisa ressalta a importância de estratégias de prevenção que promovam a saúde metabólica ao longo da vida como meio de proteger a saúde cerebral e reduzir o risco de desenvolvimento da DA.

9. Bibliografia

1. World Health Organization. Dementia [Internet]. 2023 [consulta em junho 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's Disease and Its Treatment by Different approaches: a Review. *Eur J Med Chem.* **2021**;216(15):113320.
3. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* **2014**;18(1):1.
4. Jia J, Xu J, Liu J, Wang Y, Wang Y, Cao Y, et al. Comprehensive Management of Daily Living Activities, Behavioral and Psychological Symptoms, and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease: a Chinese Consensus on the Comprehensive Management of Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull.* **2021**;37(7):1025– 38.
5. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's & Dementia. 2024 Apr 30;20(5).
6. Alzheimer's Association. Stages of Alzheimer's [Internet]. Alzheimer's Disease and Dementia. 2024. [consulta em junho 2024]. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>
7. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic Agents as a Novel Treatment for Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev.* **2023**; 89:101979.
8. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's Disease. *Lancet.* **2006**;368(9533):387–403.
9. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* **2020**;25(24):5789.
10. Amin AM, Mostafa H, Hani K. Insulin Resistance in Alzheimer's disease: the Genetics and Metabolomics Links. *Clin Chim Acta.* **2023**;539:215–36.
11. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Van Giau V. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* **2020**;21(9):3165.
12. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells.* **2021**;10(5):1236.
13. Colin IM, Szczepanski LW, Gérard AC, Elozegi JA. Emerging Evidence for the Use of Antidiabetic Drugs, Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists, for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Eur Endocrinol.* **2023**;19(1):16–6.
14. About Alzheimer's & Dementia [Internet]. Alzheimer's Disease International. [consulta em julho 2024]. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/>
15. Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS. History and Progress of Hypotheses and Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Signal Transduct Target Ther.* **2019**;4:29.

16. Alzheimer's Association. Dementia vs. Alzheimer's Disease: What Is the Difference? [Internet]. Alzheimer's Disease and Dementia. 2019 [consulta em julho 2024]. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/difference-between-dementia-and-alzheimer-s>
17. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* **2022**;23(5):2687.
18. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* **2019**;14(1):5541–54.
19. Jia J, Wei C, Chen S, Li F, Tang Y, Qin W, et al. The Cost of Alzheimer's Disease in China and re-estimation of Costs Worldwide. *Alzheimers Dement.* **2018**;14(4):483–91.
20. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population Estimate of People with Clinical Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment in the United States (2020–2060). *Alzheimers Dement.* **2021**;17(12): 1966-1975
21. Alzheimer's Disease International. Dementia Statistics [Internet]. 2020 [consulta em julho 2024]. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-factsfigures/dementia-statistics/>
22. Global status report on the public health response to dementia. World Health Organization, Genova; 2021.
23. Alzheimer's Association. Younger/Early Onset [Internet]. Alzheimer's Disease and Dementia. 2019 [consulta em julho 2024]. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers/younger-early-onset>
24. James Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015. Alzheimer's Disease International (ADI), London; 2015.
25. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the Prevalence of Dementia in Europe. Alzheimer Europe, Luxembourg; 2019.
26. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho Á. Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. *Acta Med Port.* **2015**;28(2):182.
27. Alzheimer Portugal. Prevalência da Demência [Internet]. [consulta em julho 2024]. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/prevalencia-da-demencia/>
28. OECD. Health at a Glance 2017. Health at a Glance. OECD Publishing, Paris; 2017.
29. Alves S, Duarte N, Gomes B. Forecasted Dementia Prevalence in Portugal (2020-2080). *J Geriatr Psychiatry Neurol.* **2024**;37(5): 403-412.
30. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther.* **2022**;11(2):553-569.
31. Singh B, Day CM, Abdella S, Garg S. Alzheimer's Disease Current therapies, Novel Drug Delivery Systems and Future Directions for Better Disease Management. *J Control Release.* **2024**;367:402–24.

32. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: a Randomized Controlled Trial. Bush AI, editor. *PLoS One*. **2010**;5(9):e12244.
33. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. **2019**;26(1):33.
34. Bukke VN, Archana M, Villani R, Romano AD, Wawrzyniak A, Balawender K, et al. The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: from Pathophysiology to Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci*. **2020**;21(20):7452.
35. Sun E, Motolani A, Campos L, Lu T. The Pivotal Role of NF- κ B in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. **2022**;23(16):8972.
36. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. **2020**;18(11):1106-1125.
37. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. **2021**;26(10):5481-5503.
38. Yang T, Li S, Xu H, Walsh DM, Selkoe DJ. Large Soluble Oligomers of Amyloid β -Protein from Alzheimer Brain Are Far Less Neuroactive than the Smaller Oligomers to Which They Dissociate. *J Neurosci*. **2016**;37(1):152–63.
39. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurologia (Engl Ed)*. **2018**;33(1):47–58.
40. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A Current View on Tau Protein Phosphorylation in Alzheimer's Disease. *Curr Opin Neurobiol*. **2021**;69:131–8.
41. Augustinack JC, Schneider A, Mandelkow EM, Hyman BT. Specific Tau Phosphorylation Sites Correlate with Severity of Neuronal Cytopathology in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol*. **2001**;103(1):26–35.
42. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal Phosphorylation of the microtubule-associated Protein Tau (tau) in Alzheimer Cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1986**;83(13):4913–7.
43. Huang F, Wang M, Liu R, Wang JZ, Schadt E, Haroutunian V, et al. CDT2-controlled Cell Cycle Reentry Regulates the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. **2018**;15(2):217–31.
44. Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of Synaptic Degeneration in Alzheimer's Disease and Lewy Body Disease. *Biochem Pharmacol*. **2014**;88(4):508–16.
45. Leanza G, Gulino R, Zorec R. Noradrenergic Hypothesis Linking Neurodegeneration-Based Cognitive Decline and Astroglia. *Front Mol Neurosci*. **2018**;11:254.
46. Nasb M, Tao W, Chen N. Alzheimer's Disease Puzzle: Delving into Pathogenesis Hypotheses. *Aging Dis*. **2024**;15(1):43–73.

47. Uddin M, Ashraf G, Mamun A, Mathew B. Toxic tau: Structural Origins of Tau Aggregation in Alzheimer's Disease. *Neural Regen Res.* **2020**;15(8):1417.
48. Vakalopoulos C. Alzheimer's Disease: the Alternative Serotonergic Hypothesis of Cognitive Decline. Rüb U, editor. *J Alzheimers Dis.* **2017**;60(3):859–66.
49. Finneran DJ, Nash KR. Neuroinflammation and Fractalkine Signaling in Alzheimer's Disease. *J Neuroinflammation.* **2019**;16(1):30.
50. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging.* **2000**;21(3):383–421.
51. Morgan D, Gordon MN, Tan J, Wilcock D, Rojiani AM. Dynamic Complexity of the Microglial Activation Response in Transgenic Models of Amyloid Deposition: Implications for Alzheimer Therapeutics. *J Neuropathol Exp Neurol.* **2005**;64(9):743– 53.
52. Edison P, Donat CK, Sastre M. In Vivo Imaging of Glial Activation in Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* **2018**;9:625.
53. Fan Z, Brooks DJ, Okello A, Edison P. An Early and Late Peak in Microglial Activation in Alzheimer's Disease Trajectory. *Brain.* **2017**;140(3):792–803.
54. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of Microglia and Astrocyte Activation in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational Insights for the Therapeutic Approaches. *J Clin Neurosci.* **2019**;59:6–11.
55. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and Microglial Activation in Alzheimer disease: Where Do We Go from here? *Nat Rev Neurol.* **2020**;17(3):157–72.
56. Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory Treatment Options for Alzheimer's Disease. *Clin Biochem.* **2019**;72:87–9.
57. Varnum MM, Kiyota T, Ingraham KL, Ikezu S, Ikezu T. The anti-inflammatory glycoprotein, CD200, Restores Neurogenesis and Enhances Amyloid Phagocytosis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging.* **2015**;36(11):2995–3007.
58. Yang L, Li R, Meri S, Rogers JG, Shen Y. Deficiency of Complement Defense Protein CD59 May Contribute to Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* **2000**;20(20):7505–9.
59. Shen Y, Sullivan T, Lee CM, Meri S, Shiosaki K, Lin CW. Induced Expression of Neuronal Membrane Attack Complex and Cell Death by Alzheimer's β -amyloid Peptide. *Brain Res.* **1998**;796(1-2):187–97.
60. Jubaidi FF, Zainalabidin S, Taib IS, Abdul Hamid Z, Mohamad Anuar NN, Jalil J, et al. The Role of PKC-MAPK Signalling Pathways in the Development of Hyperglycemia-Induced Cardiovascular Complications. *Int J Mol Sci.* **2022**;23(15):8582.
61. Snow WM, Albeni BC. Neuronal Gene Targets of NF- κ B and Their Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* **2016**;9:118.

62. Kaltschmidt B, Helweg LP, Greiner JFW, Kaltschmidt C. NF- κ B in Neurodegenerative diseases: Recent Evidence from Human Genetics. *Front Mol Neurosci*. **2022**;15:954541.
63. Sivamaruthi BS, Raghani NR, Chorawala MR, Bhattacharya S, Prajapati BG, Elossaily GM, et al. NF- κ B Pathway and Its Inhibitors: a Promising Frontier in the Management of Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. **2023**;11(9):2587.
64. Lindsay A, Hickman D, Srinivasan M. A nuclear factor-kappa B inhibiting peptide suppresses innate immune receptors and gliosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother*. **2021**;138:111405.
65. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in Neurodegenerative disorders: the Roles of Microglia and Astrocytes. *Transl Neurodegener*. **2020**;9(1):42.
66. Giri PM, Banerjee A, Ghosal A, Layek B. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders: Current Knowledge and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. **2024**;25(7):3995.
67. Ittner A, Ittner LM. Dendritic Tau in Alzheimer's Disease. *Neuron*. **2018**;99(1):13–27.
68. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The Cholinergic System in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. *Brain*. **2018**;141(7):1917–33.
69. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. **2022**;27(6):1816.
70. Conway ME. Alzheimer's disease: Targeting the Glutamatergic System. *Biogerontology*. **2020**;21(3):257–74.
71. Tam K, Ju Y. Pathological Mechanisms and Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. *Neural Regen Res*. **2022**;17(3):543.
72. McQueen J, Ryan TJ, McKay S, Marwick K, Baxter P, Carpanini SM, et al. Prodeath NMDA Receptor Signaling Is Promoted by the GluN2B C-terminus Independently of Dapk1. *Elife*. **2017**;6:e17161.
73. Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. **2020**;57(7):2959–80.
74. Swerdlow RH. The Mitochondrial hypothesis: Dysfunction, Bioenergetic defects, and the Metabolic Link to Alzheimer's Disease. *Int Rev Neurobiol*. **2020**;154:207–33.
75. Perez Ortiz JM, Swerdlow RH. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's disease: Role in Pathogenesis and Novel Therapeutic Opportunities. *Br J Pharmacol*. **2019**;176(18):3489–507.
76. Caspersen C, Wang N, Yao J, Sosunov A, Chen X, Lustbader JW, et al. Mitochondrial Abeta: a Potential Focal Point for Neuronal Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *FASEB J*. **2005**;19(14):2040–1.

77. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: the Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. **2019**;2019:1–10.
78. Romano A, Serviddio G, Calcagnini S, Villani R, Giudetti AM, Cassano T, et al. Linking Lipid Peroxidation and Neuropsychiatric disorders: Focus on 4-hydroxy-2-nonenal. *Free Radic Biol Med*. **2017**;111:281–93.
79. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. **2014**;2014:1–31.
80. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. **2011**;7(3):257–62.
81. Vermunt L. Duration of preclinical, prodromal, and Dementia Stages of Alzheimer's Disease in Relation to age, sex, and APOE Genotype. *Alzheimers Dement*. **2019**;15(7):888–98.
82. Teixeira AL, Rocha NP, Gatchel J. Behavioral or Neuropsychiatric Symptoms of Alzheimer's disease: from Psychopathology to Pharmacological Management. *Arq Neuropsiquiatr*. **2024**;81:1152–62.
83. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A Conceptual Framework for Research on Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. **2014**;10(6):844–52.
84. Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer's Disease. *Curr Biol*. **2018**;28(11):R645–9.
85. Barnes J, Dickerson B, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, van der Flier WM. Alzheimer's Disease First Symptoms Are Age dependent: Evidence from the NACC Dataset. *Alzheimers Dement*. **2015**;11(11):1349–57.
86. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice Guideline Update summary: Mild Cognitive Impairment. *Neurology*. **2017**;90(3):126–35.
87. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: a Systematic Review of the Literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. **2013**;3(1):320–32.
88. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: a Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. **2016**;17(10):943–8.
89. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. **2011**;7(3):270–9.

90. Cho HS, Huang LK, Lee YT, Chan L, Hong CT. Suboptimal Baseline Serum Vitamin B12 Is Associated with Cognitive Decline in People with Alzheimer's Disease Undergoing Cholinesterase Inhibitor Treatment. *Front Neurol.* **2018**;9:325.
91. Associação Alzheimer Portugal. Exames utilizados no Diagnóstico de Demência - Associação Alzheimer Portugal [Internet]. Alzheimer Portugal. [consulta em junho 2024]. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/exames-utilizados-no-diagnosticode-demencia/>
92. Mahendran R, Chua J, Feng L, Kua EH, Preedy VR. Chapter 109 - the Mini-Mental State Examination and Other Neuropsychological Assessment Tools for Detecting Cognitive Decline. In: Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline. Academic Press; 2015. p. 1159–74.
93. Maust D, Cristancho M, Gray L, Rushing S, Tjoa C, Thase ME. Chapter 13 - Psychiatric Rating Scales. In: Handbook of Clinical Neurology. 2012. p. 227–37.
94. Weller J, Budson A. Current Understanding of Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment. *F1000Res.* **2018**;7:1161.
95. Conti Filho CE, Loss LB, Marcolongo-Pereira C, Rossoni Junior JV, Barcelos RM, Chiarelli-Neto O, et al. Advances in Alzheimer's Disease's Pharmacological Treatment. *Front Pharmacol.* **2023**;14:1101452.
96. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pasti TD, Bondzic AM, Vasic VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol.* **2013**;11(3):315–35.
97. Enz A, Floersheim P. Cholinesterase Inhibitors: an Overview of Their Mechanisms of Action. In: Alzheimer Disease. Birkhäuser Boston; 1997. p. 211–5.
98. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology.* **2020**;190(190):108352.
99. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Exelon ®/ Rivastigmina, 1,5 mg, cápsulas. 2021, Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. INFARMED [Internet]. INFOMED. [Consulta em Julho 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=be199ab06c8711e29592bd4e7b4aa307
100. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Reminyl ®/ Galantamina, 16 mg, cápsulas de libertação prolongada. 2021, Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. INFARMED [Internet]. INFOMED. [Consulta em julho 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
101. Lampela P, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Comorbidity and Association with the Choice of Antidementia Medication among Persons with Alzheimer's Disease. Fanning L, editor. *J Alzheimers Dis.* **2020**;73(3):1243–51.
102. Sharma K. Cholinesterase Inhibitors as Alzheimer's Therapeutics. *Mol Med Rep.* **2019**;20(2):1479–87.

103. Resumo das Características do Medicamento Aricept ®/ Donepezilo, 10 mg, comprimido revestido por película. 2021, Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. INFARMED [Internet]. INFOMED. [Consulta em julho 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=99485c906c8611e28ec3d538ce47a9f9
104. Seltzer B. Donepezil: a Review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. **2005**;1(3):527–36.
105. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 3152, Donepezil. [consulta em setembro 2024], 2024 Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Donepezil>.
106. Benjamin B, Burns A. Donepezil for Alzheimer’s Disease. *Expert Rev Neurother*. **2007**;7(10):1243–9.
107. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257>
108. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer’s disease: from Conventional Trials to Pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. **2007**;3(3):303–33.
109. Asiri YA, Mostafa GAE. Donepezil. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. **2010**;35:117–50.
110. Dooley M, Lamb HM. Donepezil. *Drugs Aging*. **2000**;16(3):199–226.
111. Kho J, Ioannou A, Mandal AKJ, Cox A, Nasim A, Metaxa S, et al. Long Term Use of Donepezil and QTc Prolongation. *Clin Toxicol*. **2020**;59(3):208–14.
112. Greene YM, Noviasky J, Tariot PN. Donepezil Overdose. *J Clin Psychiatry*. **1999**;60(1):56–7.
113. Desai AK, Grossberg GT. Rivastigmine for Alzheimer’s Disease. *Expert Rev Neurother*. **2005**;5(5):563–80.
114. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 77991, Rivastigmine. [consulta em setembro 2024] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivastigmine..>
115. Håkansson L. Mechanism of Action of Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer’s Disease. *Acta Neurol Scand*. **2009**;88(149):7–9.
116. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557438>
117. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and Safety of donepezil, galantamine, and Rivastigmine for the Treatment of Alzheimer’s disease: a Systematic Review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. **2008**;3(2):211–25.

118. Kalola UK, Nguyen H. Galantamine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574546>
119. Rockwood K, Dai D, Mitnitski A. Patterns of Decline and Evidence of Subgroups in Patients with Alzheimer's Disease Taking Galantamine for up to 48 Months. *Int J Geriatr Psychiatry*. **2008**;23(2):207–14.
120. Resumo das Características do Medicamento Galantamina Azevedos®, 12 mg, comprimidos revestidos por película. 2021, Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. INFARMED [Internet]. INFOMED. [Consulta em julho 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=69bda2906d9011e29b0792b3ef6cbc8b
121. Farlow MR. Clinical Pharmacokinetics of Galantamine. *Clin Pharmacokinet*. **2003**;42(15):1383–92.
122. Scott LJ, Goa KL. Galantamine. *Drugs*. **2000**;60(5):1095–122.
123. Resumo das Características do Medicamento Axura®/ Memantina, 10 mg, comprimidos revestidos por película. 2021, Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. INFARMED [Internet]. INFOMED. [Consulta em julho 2024]. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=dc0156c06c8d11e2abdc8872023d768
124. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4054, Memantine. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Memantine>.
125. Keiski M. Chapter 13 - Memantine: a Safe and Tolerable NMDA Antagonist with Potential Benefits in Traumatic Brain Injury. In: *New Therapeutics for Traumatic Brain Injury*. Academic Press; 2017. p. 253–71.
126. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, et al. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics*. **2022**;14(6):1117.
127. Harkany T, Hortobágyi T, Sasvári M, Kónya C, Penke B, Luiten PGM, et al. Neuroprotective Approaches in Experimental Models of β -Amyloid neurotoxicity: Relevance to Alzheimer's Disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **1999**;23(6):963–1008.
128. Ph. Couratier, M. Lesort, Ph. Sindou, F. Esclaire, C. Yardin, J. Hugon. Modifications of Neuronal Phosphorylated T Immunoreactivity Induced by NMDA Toxicity. *Mol Chem Neuropathol*. **1996**;27(3):259–73.
129. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative disorders--memantine, a New Hope. *Pharmacol Res*. **2005**;51(1):1– 17.
130. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>

131. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. Safety of Memantine in Combination with Potentially Interactive Drugs in the Real World: a Pharmacovigilance Study Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *J Alzheimers Dis.* **2021**;82(3):1333–44.
132. Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a Review of the Current Evidence. *Expert Opin Pharmacother.* **2011**;12(5):787–800.
133. Safer U, Doruk H, Tasci I. Memantine Overdose in a non-demented Older Adult. *Geriatr Gerontol Int.* **2015**;15(3):383–3.
134. Low A, Prats-Sedano MA, McKiernan E, Carter SF, Stefaniak JD, Nannoni S, et al. Modifiable and non-modifiable Risk Factors of Dementia on Midlife Cerebral Small Vessel Disease in Cognitively Healthy middle-aged adults: the PREVENT-Dementia Study. *Alzheimers Res Ther.* **2022**;14(1):154.
135. Alzheimer Society. Risk Factors for Dementia. Alzheimer Society of Canada, 2023, [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://alzheimer.ca/en/about-dementia/how-can-i-reduce-risk-dementia/risk-factors-dementia>
136. Shabir O. Gender and Alzheimer’s Risk [Internet]. News Medical. 2018 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/Gender-andAlzheimers-Risk.aspx>
137. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer’s Disease Is Not “brain aging”: neuropathological, genetic, and Epidemiological Human Studies. *Acta Neuropathol.* **2011**;121(5):571–87.
138. Lopera F, Marino C, Chandahas AS, O’Hare M, Villalba-Moreno ND, Aguillon D, et al. Resilience to Autosomal Dominant Alzheimer’s Disease in a Reelin-COLBOS Heterozygous Man. *Nat Med.* **2023**;29(5):1243–52.
139. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, Larusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic Counseling and Testing for Alzheimer disease: Joint Practice Guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* **2011**;13(6):597–605.
140. Pereira Lemos B, Gleice J, De Freitas A, Fernanda S, Mendes B. Doença de Alzheimer - Diagnósticos, Fatores Epigenéticos e Irisina Saúde e Biociências. *Revista Saúde e Biociências.* **2022**;4(1):34-42.
141. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE, Kleindam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. New Insights into the Genetic Etiology of Alzheimer’s Disease and Related Dementias. *Nat Genet.* **2022**;54(4):412–36.
142. Podcasy J, Epperson C. Considering Sex and Gender in Alzheimer Disease and Other Dementias. *Dialogues Clin Neurosci.* **2016**;18(4):437–46.
143. Reed-Geaghan E. Why Does Alzheimer’s Disease Affect More Women Than Men? | BrightFocus Foundation [Internet]. Bright focus. 2022 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.brightfocus.org/alzheimers/article/why-does-alzheimersdisease-affect-more-women-men>

144. Why is dementia different for women? [Internet]. Alzheimer's Society. 2024 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://www.alzheimers.org.uk/blog/whydementia-different-women>
145. Mielke MM. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatr Times*. **2018**;35(11):14–7.
146. Wolters FJ, van der Lee SJ, Koudstaal PJ, van Duijn CM, Hofman A, Ikram MK, et al. Parental Family History of Dementia in Relation to Subclinical Brain Disease and Dementia Risk. *Neurology*. **2017**;88(17):1642–9.
147. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Midlife and Late-Life Obesity and the Risk of Dementia. *Arch Neurol*. **2009**;66(3):336– 42.
148. Hamer M, Chida Y. Physical Activity and Risk of Neurodegenerative disease: a Systematic Review of Prospective Evidence. *Psychol Med*. **2009**;39(1):3–11.
149. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, Dementia and Cognitive Decline in the elderly, a Systematic Review. *BMC Geriatr*. **2008**;8:36.
150. Fratiglioni L, Wang HX. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: Review of the Epidemiological Studies. *Behav Brain Res*. **2000**;113(1-2):117–20.
151. Qiu C, Kivipelto M, Von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and Strategies toward Intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. **2009**;11(2):111–28.
152. Chandrashekar DV, Steinberg RA, Han D, Sumbria RK. Alcohol as a Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease—Evidence from Experimental Studies. *Int J Mol Sci*. **2023**;24(11):9492.
153. Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS. The Effect of Social Networks on the Relation between Alzheimer's Disease Pathology and Level of Cognitive Function in Old people: a Longitudinal Cohort Study. *Lancet Neurol*. **2006**;5(5):406–12.
154. Hakansson K, Rovio S, Helkala EL., Vilksa AR., Winblad B, Soininen H, et al. Association between mid-life Marital Status and Cognitive Function in Later life: Population Based Cohort Study. *BMJ*. **2009**;339:b2462.
155. Xue-shan Z, Juan P, Qi W, Zhong R, Li-hong P, Zhi-han T, et al. Imbalanced Cholesterol Metabolism in Alzheimer's Disease. *Clin Chim Acta*. **2016**;456:107–14.
156. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in Rats Impairs the Cholinergic System and Leads to Memory Deficits. *Mol Cell Neurosci*. **2010**;45(4):408– 17.
157. Skoog I, Gustafson D. Update on Hypertension and Alzheimer's Disease. *Neurol Res*. **2006**;28(6):605–11.
158. Solis, E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's disease: The link between amyloid β and neurovascular dysfunction. *J Alzheimers Dis*. **2020**;76(4):1–20.

159. Femminella GD, Livingston NR, Raza S, van der Doef T, Frangou E, Love S, et al. Does Insulin Resistance Influence Neurodegeneration in non-diabetic Alzheimer's subjects? *Alzheimers Res Ther.* **2021**;13(1).
160. Bruce DG, Harrington N, Davis WA, Davis TME. Dementia and Its Associations in Type 2 Diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract.* **2001**;53(3):165–72.
161. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, et al. Risk of Dementia among Persons with Diabetes Mellitus: a Population-based Cohort Study. *Am J Epidemiol.* **1997**;145(4):301–8.
162. Kimura N. Diabetes Mellitus Induces Alzheimer's Disease Pathology: Histopathological Evidence from Animal Models. *Int J Mol Sci.* **2016**;17(4):503.
163. Ko SY, Ko HA, Chu KH, Shieh TM, Chi TC, Chen HI, et al. The Possible Mechanism of Advanced Glycation End Products (AGEs) for Alzheimer's Disease. Padmanabhan J, editor. *PLoS One.* **2015**;10(11):e0143345.
164. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, Machado-Fragua MD, Tabak AG, van Sloten T, et al. Association between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA.* **2021**;325(16):1640.
165. Hoyer S. Glucose Metabolism and Insulin Receptor Signal Transduction in Alzheimer Disease. *Eur J Pharmacol.* **2004**;490(1-3):115–25.
166. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* **2020**;19(9):758–66.
167. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's Disease from Perturbed Cerebral Glucose metabolism: Implications for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Prog Neurobiol.* **2013**;108:21–43.
168. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: Physiological and Pathological Roles. *Biophys Rev.* **2016**;8(1):5–9.
169. Kuwabara T, Kagalwala MN, Onuma Y, Ito Y, Warashina M, Terashima K, et al. Insulin Biosynthesis in Neuronal Progenitors Derived from Adult Hippocampus and the Olfactory Bulb. *EMBO Mol Med.* **2011**;3(12):742–54.
170. Mazucanti CH, Liu QR, Lang D, Huang N, O'Connell JF, Camandola S, et al. Release of Insulin Produced by the Choroid Plexis Is Regulated by Serotonergic Signaling. *JCI Insight.* **2019**;4(23) e131682.
171. Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(18):9987.
172. Pivovarova O, Höhn A, Grune T, Pfeiffer AFH, Rudovich N. Insulin-degrading enzyme: New Therapeutic Target for Diabetes and Alzheimer's disease? *Ann Med.* **2016**;48(8):614–24.
173. Alberry B, Silveira PP. Brain Insulin Signaling as a Potential Mediator of Early Life Adversity Effects on Physical and Mental Health. *Neurosci Biobehav Rev.* **2023**;153:105350–0.

174. Qiu W, Folstein M. Insulin, insulin-degrading Enzyme and amyloid- β Peptide in Alzheimer's disease: Review and Hypothesis. *Neurobiol Aging*. **2006**;27(2):190–8
175. Matioli MNPS, Nitrini R. Mechanisms Linking Brain Insulin Resistance to Alzheimer's Disease. *Dement Neuropsychol*. **2015**;9(2):96–102.
176. Wei Z, Koya J, Reznik SE. Insulin Resistance Exacerbates Alzheimer Disease via Multiple Mechanisms. *Front Neurosci*. **2021**;15:687157.
177. Rad SK, Arya A, Karimian H, Madhavan P, Rizwan F, Koshy S, et al. Mechanism Involved in Insulin Resistance via Accumulation of β -amyloid and Neurofibrillary tangles: Link between Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Drug Des Devel Ther*. **2018**;12:3999–4021.
178. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: from Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. **2021**;46(1):15–37.
179. Hauner H. Chapter 14: Obesity and Diabetes. In: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B, editors. *Textbook of Diabetes*. 4th ed. Wiley-Blackwell Publishing; 2010. p. 227–41.
180. Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, et al. Memory Improvement following Induced Hyperinsulinemia in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. **1996**;17(1):123–30.
181. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated Brain Insulin Resistance in Alzheimer's Disease Patients Is Associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and Cognitive Decline. *J Clin Invest*. **2012**;122(4):1316–38.
182. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin Resistance and Alzheimer-like Reductions in Regional Cerebral Glucose Metabolism for Cognitively Normal Adults with Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Arch Neurol*. **2011**;68(1):51-7.
183. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated Risk of Type 2 Diabetes for Development of Alzheimer disease: a Key Role for Oxidative Stress in Brain. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. **2014**;1842(9):1693–706.
184. Steen E, Terry BM, Rivera E, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired Insulin and insulin-like Growth Factor Expression and Signaling Mechanisms in Alzheimer's Disease – Is This Type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis*. **2005**;7(1):63–80.
185. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, Baskin DG, Greenwood MR, Porte D. Insulin Binding to Brain Capillaries Is Reduced in Genetically obese, Hyperinsulinemic Zucker Rats. *Peptides*. **1990**;11(3):467–72.
186. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol*. **2014**;88(4):640–51.
187. Pan D, Xu L, Guo M. The Role of Protein Kinase C in Diabetic Microvascular Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2022**;13:973058.
188. Sousa L, Guarda M, Meneses MJ, Macedo MP, Vicente Miranda H. Insulin-degrading enzyme: an Ally against Metabolic and Neurodegenerative Diseases. *J Pathol*. **2021**;255(4):346–61.

189. Corraliza-Gomez M, Bermejo T, Lilue J, Rodriguez-Iglesias N, Valero J, Cozar Castellano I, et al. Insulin-degrading Enzyme (IDE) as a Modulator of Microglial Phenotypes in the Context of Alzheimer's Disease and Brain Aging. *J Neuroinflammation*. **2023**;20(1):233.
190. Olesen L, Sivasaravanaparan M, Severino M, Babcock A, Bouzinova E, West M, et al. Corrigendum to "Neuron and Neuroblast Numbers and Cytogenesis in the Dentate Gyrus of Aged APP^{swe}/PS1^{dE9}transgenic mice: Effect of long-term Treatment with Paroxetine." *Neurobiol Dis*. **2019**;124:573.
191. Wood H. Is p-tau the Missing Link between Insulin Resistance and AD? *Nat Rev Neurol*. **2017**;13(12):706.
192. Hobday AL, Parmar MS. The Link between Diabetes Mellitus and Tau Hyperphosphorylation: Implications for Risk of Alzheimer's Disease. *Cureus*. **2021**;13(9):e18362.
193. Qu M, Zuo L, Zhang M, Cheng P, Guo Z, Yang J, et al. High Glucose Induces Tau Hyperphosphorylation in Hippocampal Neurons via Inhibition of ALKBH5-mediated Dgkh m6A demethylation: a Potential Mechanism for Diabetic Cognitive Dysfunction. *Cell Death Dis*. **2023**;14(6):385.
194. Li XH, Lv BL, Xie JZ, Liu J, Zhou XW, Wang JZ. AGEs Induce Alzheimer-like Tau Pathology and Memory Deficit via RAGE-mediated GSK-3 Activation *Neurobiol Aging*. **2012**;33(7):1400–10.
195. Kim B, Backus C, Oh S, Hayes JM, Feldman EL. Increased Tau Phosphorylation and Cleavage in Mouse Models of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrinology*. **2009**;150(12):5294–301.
196. Zhu H, Zhang W, Zhao Y, Shu X, Wang W, Wang D, et al. GSK3 β -mediated Tau Hyperphosphorylation Triggers Diabetic Retinal Neurodegeneration by Disrupting Synaptic and Mitochondrial Functions. *Mol Neurodegener*. **2018**;13(1):62.
197. Basurto-Islas G, Tung YC, Dai C, Iqbal K, Gong CX. Diabetic Ketoacidosis Induces Tau Hyperphosphorylation in Rat Brain. *J Alzheimers Dis Rep*. **2024**;8(1):615–26.
198. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of Neuroinflammation in Neurodegeneration Development. *Signal Transduct Target Ther*. **2023**;8(1):267.
199. Cohen J, Mathew A, Dourvetakis KD, Sanchez-Guerrero E, Pangen RP, Gurusamy N, et al. Recent Research Trends in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Disorders. *Cells*. **2024**;13(6):511.
200. Lim J, Ping Lu K. Pinning down Phosphorylated Tau and Tauopathies. *Biochim Biophys Acta*. **2005**;1739(2-3):311–22.
201. Berlanga-Acosta J, Guillén-Nieto G, Rodríguez-Rodríguez N, Bringas-Vega ML, García-del-Barco-Herrera D, Berlanga-Saez JO, et al. Insulin Resistance at the Crossroad of Alzheimer Disease Pathology: a Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2020**;11:560375.
202. Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Contributions of Protein Phosphatases PP1, PP2A, PP2B and PP5 to the Regulation of Tau Phosphorylation. *Eur J Neurosci*. **2005**;22(8):1942–50.

203. Clodfelder-Miller BJ, Zmijewska AA, Johnson GVW, Jope RS. Tau Is Hyperphosphorylated at Multiple Sites in Mouse Brain in Vivo after Streptozotocin Induced Insulin Deficiency. *Diabetes*. **2006**;55(12):3320–5.
204. de la Monte SM. Contributions of Brain Insulin Resistance and Deficiency in Amyloid-Related Neurodegeneration in Alzheimer’s Disease. *Drugs*. **2012**;72(1):49–66.
205. Hurrle S, Hsu WH. The Etiology of Oxidative Stress in Insulin Resistance. *Biomed J*. **2017**;40(5):257–62.
206. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. **2020**;2020:1– 13.
207. Li H, Ren J, Li Y, Wu Q, Wei J. Oxidative stress: the Nexus of Obesity and Cognitive Dysfunction in Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2023**;(14):1134025.
208. Zheng J, Wang Y, Han S, Luo Y, Sun X, Zhu N, et al. Identification of Protein Kinase C Isoforms Involved in Type 1 Diabetic Encephalopathy in Mice. *J Diabetes Res*. **2018**;2018:1–9.
209. Geraldès P, King GL. Activation of Protein Kinase C Isoforms and Its Impact on Diabetic Complications. *Circ Res*. **2010**;106(8):1319–31.
210. Wang R, Ren H, Hu LF, Song N, Long L, You Z, et al. Editorial: Glial Cells and Immune Cells in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. **2023**;14.
211. Leboucher A, Ahmed T, Caron E, Tailleux A, Raison S, Joly-Amado A, et al. Brain Insulin Response and Peripheral Metabolic Changes in a Tau Transgenic Mouse Model. *Neurobiol Dis*. **2019**;125:14–22.
212. Stoykovich S, Gibas K. APOE ϵ 4, the Door to Insulin-resistant Dyslipidemia and Brain fog? a Case Study. *Alzheimers Dement (Amst)*. **2019**;11(1):264–9.
213. Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, Martens YA, Linares C, Knight JA, et al. Apolipoprotein E4 Impairs Neuronal Insulin Signaling by Trapping Insulin Receptor in the Endosomes. *Neuron*. **2017**;96(1):115–29.
214. ElSayed, Nuha A, et al. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. **2023**;47(Suppl 1): S158–S178.
215. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*. **2022**;(12):807548
216. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes, 2022. a Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. **2022**;45(11):2753–86.
217. Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshees AL. Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. **2021**;131(2):e142243.

218. Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Antidiabetic Medication and Risk of Dementia in Patients with Type 2 diabetes: a Nested Case-control Study. *Eur J Endocrinol*. **2019**;181(5):499–507.
219. Peng Y, Yao S, Chen Q, Jin H, Du M, Xue Y, et al. True or false? Alzheimer's Disease Is Type 3 diabetes: Evidences from Bench to Bedside. *Ageing Res Rev*. **2024**;99:102383–3.
220. Lochhead JJ, Kellohen KL, Ronaldson PT, Davis TP. Distribution of Insulin in Trigeminal Nerve and Brain after Intranasal Administration. *Sci Rep*. **2019**;9(1):2621.
221. Tashima T. Shortcut Approaches to Substance Delivery into the Brain Based on Intranasal Administration Using Nanodelivery Strategies for Insulin. *Molecules*. **2020**;25(21):5188.
222. McNay EC, Ong CT, McCrimmon RJ, Cresswell J, Bogan JS, Sherwin RS. Hippocampal Memory Processes Are Modulated by Insulin and high-fat-induced Insulin Resistance. *Neurobiol Learn Mem*. **2010**;93(4):546–53.
223. Roque P, Nakadate Y, Sato H, Sato T, Wykes L, Kawakami A, et al. Intranasal Administration of 40 and 80 Units of Insulin Does Not Cause Hypoglycemia during Cardiac surgery: a Randomized Controlled Trial. *Can J Anaesth*. **2021**;68(7):991–9.
224. Nedelcovych MT, Gadiano AJ, Wu Y, Manning AA, Thomas AG, Khuder SS, et al. Pharmacokinetics of Intranasal versus Subcutaneous Insulin in the Mouse. *ACS Chem Neurosci*. **2017**;9(4):809–16.
225. Pang Y, Fan LW, Carter K, Bhatt A. Rapid Transport of Insulin to the Brain following Intranasal Administration in Rats. *Neural Regen Res*. **2019**;14(6):1046.
226. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 118984375, Humulin N. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Humulin-N>.
227. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, et al. Intranasal Insulin Administration Dose-Dependently Modulates Verbal Memory and Plasma Amyloid- β in Memory-Impaired Older Adults. *J Alzheimers Dis*. **2008**;13(3):323–31.
228. Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal Insulin Improves Cognition and Modulates β -amyloid in Early AD. *Neurology*. **2007**;70(6):440–8.
229. Craft S. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. **2012**;69(1):29.
230. Mustapic M, Tran J, Craft S, Kapogiannis D. Extracellular Vesicle Biomarkers Track Cognitive Changes following Intranasal Insulin in Alzheimer's Disease. Mulder M, editor. *J Alzheimers Dis*. **2019**;69(2):489–98.
231. Craft S, Claxton A, Baker LD, Hanson AJ, Cholerton B, Trittschuh EH, et al. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: a Pilot Clinical Trial. de la Monte S, editor. *J Alzheimers Dis*. **2017**;57(4):1325–34.

232. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 16137271, Levemir. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levemir>.
233. Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, et al. Long-Acting Intranasal Insulin Detemir Improves Cognition for Adults with Mild Cognitive Impairment or Early-Stage Alzheimer’s Disease Dementia. *J Alzheimers Dis.* **2015**;44(3):897–906.
234. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA, et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* **2020**;77(9):1099–109.
235. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 90488821, GLP-1 (9-36) amide (human, bovine, guinea pig, mouse, porcine, rat). [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90488821>.
236. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D’Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* **2019**;30:72–130.
237. Cheng D, Yang S, Zhao X, Wang G. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug Des Devel Ther.* **2022**;16:665–84.
238. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 16134956, Liraglutide. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Liraglutide..>
239. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 56843331, Semaglutide. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Semaglutide..>
240. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 45588096, Bydureon. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bydureon..>
241. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 90472060, Lixisenatide. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lixisenatide..>
242. Reich N, Hölscher C. The Neuroprotective Effects of glucagon-like Peptide 1 in Alzheimer’s and Parkinson’s disease: an in-depth Review. *Front Neurosci.* **2022**;16:970925.
243. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A Role for glucagon-like peptide-1 in the Central Regulation of Feeding. *Nature.* **1996**;379(6560):69–72.
244. During MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, et al. Glucagonlike peptide-1 Receptor Is Involved in Learning and Neuroprotection. *Nat Med.* **2003**;9(9):1173–9.

245. Xiong H, Zheng C, Wang J, Song J, Zhao G, Shen H, et al. 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. Alonso A, Gong C, editors. *J Alzheimers Dis*. **2013**;37(3):623–35s.
246. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Holscher C. The Diabetes Drug Liraglutide Prevents Degenerative Processes in a Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *J Neurosci*. **2011**;31(17):6587–94.
247. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide Can Reverse Memory impairment, Synaptic Loss and Reduce Plaque Load in Aged APP/PS1 mice, a Model of Alzheimer’s Disease. *Neuropharmacology*. **2014**;76:57–67.
248. Zheng J, Xie Y, Ren L, Qi L, Wu L, Pan X, et al. GLP-1 Improves the Supportive Ability of Astrocytes to Neurons by Promoting Aerobic Glycolysis in Alzheimer’s Disease. *Mol Metab*. **2021**;47:101180.
249. Paladugu L, Gharaibeh A, Kolli N, Learman C, Hall TC, Li L, et al. Liraglutide Has Anti-Inflammatory and Anti-Amyloid Properties in Streptozotocin-Induced and 5xFAD Mouse Models of Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci*. **2021**;22(2):860.
250. Duarte AI, Candeias E, Alves IN, Mena D, Silva DF, Machado NJ, et al. Liraglutide Protects against Brain Amyloid- β 1–42 Accumulation in Female Mice with Early Alzheimer’s Disease-Like Pathology by Partially Rescuing Oxidative/Nitrosative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci*. **2020**;21(5):1746.
251. Garabadu D, Verma J. Exendin-4 Attenuates Brain Mitochondrial Toxicity through PI3K/Akt-dependent Pathway in Amyloid Beta (1–42)-induced Cognitive Deficit Rats. *Neurochem Int*. **2019**;128:39–49.
252. An J, Zhou Y, Zhang M, Xie Y, Ke S, Liu L, et al. Exenatide Alleviates Mitochondrial Dysfunction and Cognitive Impairment in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *Behav Brain Res*. **2019**;370:111932.
253. Yang Y, Ma D, Xu W, Chen F, Du T, Yue W, et al. Exendin-4 Reduces Tau Hyperphosphorylation in Type 2 Diabetic Rats via Increasing Brain Insulin Level. *Mol Cell Neurosci*. **2016**;70:68–75.
254. Hansen HH, Barkholt P, Fabricius K, Jelsing J, Terwel D, Pyke C, et al. The GLP1 Recetor Agonist Liraglutide Reduces pathology-specific Tau Phosphorylation and Improves Motor Function in a Transgenic hTauP301L Mouse Model of Tauopathy. *Brain Res*. **2016**;1634:158–70.
255. Zhou M, Chen S, Peng P, Gu Z, Yu J, Zhao G, et al. Dulaglutide Ameliorates STZ Induced AD-like Impairment of Learning and Memory Ability by Modulating Hyperphosphorylation of Tau and NFs through GSK3 β . *Biochem Biophys Res Commun*. **2019**;511(1):154–60.
256. Batista AF, Forny-Germano L, Clarke JR, Lyra e Silva NM, Brito-Moreira J, Boehnke SE, et al. The Diabetes Drug Liraglutide Reverses Cognitive Impairment in Mice and Attenuates Insulin Recetor and Synaptic Pathology in a Non-human Primate Model of Alzheimer’s Disease. *J Pathol*. **2018**;245(1):85–100.

257. Vadini F, Simeone PG, Boccatonda A, Guagnano MT, Liani R, Tripaldi R, et al. Liraglutide Improves Memory in Obese Patients with Prediabetes or Early Type 2 diabetes: a randomized, Controlled Study. *Int J Obes*. **2020**;44(6):1254–63.
258. Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, Gerds TA, Ballard C, Møller DV, et al. Treatment with Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonists and Incidence of dementia: Data from Pooled Double-blind Randomized Controlled Trials and Nationwide Disease and Prescription Registers. *Alzheimers Dement (NY)*. **2022**;8(1):e12268.
259. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, Diaz R, García-Pérez LE, Lakshmanan M, et al. Effect of Dulaglutide on Cognitive Impairment in Type 2 diabetes: an Exploratory Analysis of the REWIND Trial. *Lancet Neurol*. **2020**;19(7):582–90. 260.
260. Edison P, Femminella GD, Ritchie CW, Holmes C, Walker Z, Ridha BH, et al. Evaluation of Liraglutide in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. **2021**;17(S9):e057848.
261. Evaluating Liraglutide in Alzheimer's Disease (ELAD) [Internet]. ClinicalTrials.gov ID:NCT01843075. Updated June 2019. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01843075>
262. A Research Study Investigating Semaglutide in People with Early Alzheimer's Disease (EVOKE) [Internet]. ClinicalTrials.gov ID: NCT04777396. Updated August 2024. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777396?tab=history&a=78>
263. A Research Study Investigating Semaglutide in People with Early Alzheimer's Disease (EVOKE Plus) [Internet]. ClinicalTrials.gov ID: NCT04777409. Updated August 2024. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777409?tab=history&a=76>
264. Wu C, Ouk M, Wong YY, Anita NZ, Edwards JD, Yang P, et al. Relationships between Memory Decline and the Use of Metformin or DPP4 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes with Normal Cognition or Alzheimer's disease, and the Role APOE Carrier Status. *Alzheimers Dement*. **2020**;16(12):1663–73.
265. Kornelius E, Lin C, Chang H, Li H, Huang W, Yang Y, et al. DPP-4 Inhibitor Linagliptin Attenuates A β -induced Cytotoxicity through Activation of AMPK in Neuronal Cells. *CNS Neurosci Ther*. **2015**;21(7):549–57.
266. Kosaraju J, Holsinger RMD, Guo L, Tam KY. Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase4 Inhibitor, Mitigates Cognitive Deficits and Pathology in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. **2016**;54(8):6074–84.
267. Angelopoulou E, Piperi C. DPP-4 inhibitors: a Promising Therapeutic Approach against Alzheimer's Disease. *Ann Transl Med*. **2018**;6(12):255–5.
268. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The Effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on Cognitive Functions in Elderly Diabetic Patients with or without Alzheimer's Disease. *Diabetes Res Clin Pract*. **2017**;123:192–8.

269. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, Angellotti E, Marfella R, Paolisso G. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Have Protective Effect on Cognitive Impairment in Aged Diabetic Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2014**;69(9):1122–31.
270. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4369359, Sitagliptin. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sitagliptin..>
271. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 10096344, Linagliptin. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linagliptin..>
272. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The Mechanisms of Action of Metformin. *Diabetologia*. **2017**;60(9):1577–85.
273. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer Drug Metformin Ameliorates Neuronal Insulin Resistance and Alzheimer’s-like Changes. *Neuropharmacology*. **2011**;60(6):910–20.
274. Kickstein E, Krauss S, Thornhill P, Rutschow D, Zeller R, Sharkey J, et al. Biguanide Metformin Acts on Tau Phosphorylation via mTOR/protein Phosphatase 2A (PP2A) Signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2010**;107(50):21830–5.
275. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4054, Memantine. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Memantine>.
276. Farr SA, Roesler E, Niehoff ML, Roby DA, McKee A, Morley JE. Metformin Improves Learning and Memory in the SAMP8 Mouse Model of Alzheimer’s Disease. Butterfield DA, editor. *J Alzheimers Dis*. **2019**;68(4):1699–710.
277. Saffari PM, Alijanpour S, Takzaree N, Sahebgharani M, Etemad-Moghadam S, Noorbakhsh F, et al. Metformin Loaded Phosphatidylserine Nanoliposomes Improve Memory Deficit and Reduce Neuroinflammation in streptozotocin-induced Alzheimer’s Disease Model. *Life Sci*. **2020**;255:117861.
278. Ou Z, Kong X, Sun X, He X, Zhang L, Gong Z, et al. Metformin Treatment Prevents Amyloid Plaque Deposition and Memory Impairment in APP/PS1 Mice. *Brain Behav Immun*. **2018**;69:351–63.
279. Lu XY, Huang S, Chen QB, Zhang D, Li W, Ao R, et al. Metformin Ameliorates A β Pathology by Insulin-Degrading Enzyme in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *Oxid Med Cell Longev*. **2020**;2020:2315106.
280. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, et al. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. *J Alzheimers Dis*. **2016**;51(2):501–14.
281. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Patterns of Altered Cerebral Blood Flow at MR Imaging. *Radiology*. **2009**;250(3):856–66.

282. Shi Q, Liu S, Fonseca VA, Thethi TK, Shi L. Effect of Metformin on Neurodegenerative Disease among Elderly Adult US Veterans with Type 2 Diabetes Mellitus. *BMJ Open*. **2019**;9(7):e024954.
283. Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin and Alzheimer's disease, Dementia and Cognitive Impairment. *JBI Database System Rev Implement Rep*. **2017**;15(8):2055–9.
284. Ping F, Jiang N, Li Y. Association between Metformin and Neurodegenerative Diseases of Observational studies: Systematic Review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. **2020**;8(1):e001370.
285. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, Other Antidiabetic Drugs, and Risk of Alzheimer's Disease: a Population-Based Case-Control Study. *J Am Geriatr Soc*. **2012**;60(5):916–21.
286. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients with Diabetes Is Associated with Metformin. *Diabetes Care*. **2013**;36(10):2981–7.
287. Slugggett JK, Koponen M, Bell JS, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, et al. Metformin and Risk of Alzheimer's Disease among Community-Dwelling People with Diabetes: a National Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. **2019**;105(4):e963–72.
288. Landreth G. Therapeutic Use of Agonists of the Nuclear Receptor PPAR γ in Alzheimers Disease. *Curr Alzheimer Res*. **2007**;4(2):159–64.
289. Kitamura Y, Shimohama S, Koike H, Kakimura J, Matsuoka Y, Nomura Y, et al. Increased Expression of Cyclooxygenases and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Alzheimer's Disease Brains. *Biochem Biophys Res Commun*. **1999**;254(3):582–6.
290. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, et al. Acute Treatment with the PPAR γ Agonist Pioglitazone and Ibuprofen Reduces Glial Inflammation and A β 1–42 Levels in APPV717I Transgenic Mice. *Brain*. **2005**;128(6):1442–53.
291. Yan Q, Zhang J, Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-Inflammatory Drug Therapy Alters β -Amyloid Processing and Deposition in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci*. **2003**;23(20):7504–9.
292. Chang K, Pee HN, Yang S, Ho PC. Influence of Drug Transporters and Stereoselectivity on the Brain Penetration of Pioglitazone as a Potential Medicine against Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. **2015**;5(1):9000.
293. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 4829, Pioglitazone. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pioglitazone>.
294. Chou PS, Ho BL, Yang YH. Effects of Pioglitazone on the Incidence of Dementia in Patients with Diabetes. *J Diabetes Complications*. **2017**;31(6):1053–7.

295. Burns DK, Chiang C, Welsh-Bohmer KA, Brannan SK, Culp M, O'Neil J, et al. The TOMMORROW study: Design of an Alzheimer's Disease delay-of-onset Clinical Trial. *Alzheimers Dement (NY)*. **2019**;5:661–70.
296. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR γ Agonist Pioglitazone in Mild Alzheimer Disease. *Neurobiol Aging*. **2011**;32(9):1626–33.
297. Risner ME, Saunders AM, Altman JFB, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, et al. Efficacy of Rosiglitazone in a Genetically Defined Population with mild-to-moderate Alzheimer's Disease. *Pharmacogenomics J*. **2006**;6(4):246–54.
298. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, et al. Preserved Cognition in Patients with Early Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment during Treatment with rosiglitazone: a Preliminary Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. **2005**;13(11):950–8.
299. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, M. Saunders A, et al. Rosiglitazone Does Not Improve Cognition or Global Function When Used as Adjunctive Therapy to AChE Inhibitors in Mild-to-Moderate Alzheimers Disease: Two Phase 3 Studies. *Curr Alzheimer Res*. **2011**;8(5):592–606.
300. Reich D. Therapeutic Advantages of Dual Targeting of PPAR- δ and PPAR- γ in an Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Parkinsons Dis Alzheimers Dis*. **2018**;5(1):01–8.
301. Chamberlain S, Gabriel H, Strittmatter W, Didsbury J. An Exploratory Phase IIa Study of the PPAR delta/gamma Agonist T3D-959 Assessing Metabolic and Cognitive Function in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Small G, editor. *J Alzheimers Dis*. **2020**;73(3):1085–103.
302. He R, Yu Z, Zhang R, Zhang Z. Protein Tyrosine Phosphatases as Potential Therapeutic Targets. *Acta Pharmacol Sin*. **2014**;35(10):1227–46.
303. Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG. Connecting Alzheimer's Disease to diabetes: Underlying Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Neuropharmacology*. **2018**;136:160–71.
304. Hölscher C. Brain Insulin resistance: Role in Neurodegenerative Disease and Potential for Targeting. *Expert Opin Investig Drugs*. **2020**;29(4):333–48.
305. Vieira MNN, Lyra e Silva NM, Ferreira ST, De Felice FG. Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B): a Potential Target for Alzheimer's Therapy? *Front Aging Neurosci*. **2017**;9.
306. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, et al. An anti-diabetes Agent Protects the Mouse Brain from Defective Insulin Signaling Caused by Alzheimer's Disease-associated A β Oligomers. *J Clin Invest*. **2012**;122(4):1339–53.
307. Bonda DJ, Stone JG, Torres SL, Siedlak SL, Perry G, Kryscio R, et al. Dysregulation of Leptin Signaling in Alzheimer disease: Evidence for Neuronal Leptin Resistance. *J Neurochem*. **2013**;128(1):162–72.

308. Doherty GH, Beccano-Kelly D, Yan SD, Gunn-Moore FJ, Harvey J. Leptin Prevents Hippocampal Synaptic Disruption and Neuronal Cell Death Induced by Amyloid B. *Neurobiol Aging*. **2013**;34(1):226–37.
309. Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Johnston JM, Yan SD, Tezapsidis N. Obesity-related Leptin Regulates Alzheimer's A β . *FASEB J*. **2004**;18(15):1870–8.
310. Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, Zhu X, Smith MA, J Wesson Ashford, et al. Chronic Leptin Supplementation Ameliorates Pathology and Improves Cognitive Performance in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dis*. **2009**;
311. Ricke KM, Cruz SA, Qin Z, Farrokhi K, Sharmin F, Zhang L, et al. Neuronal Protein Tyrosine Phosphatase 1B Hastens Amyloid β -Associated Alzheimer's Disease in Mice. *J Neurosci*. **2020**;40(7):1581–93.
312. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 9917968, Trodusquemine. [consulta em setembro 2024].Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trodusquemine>.
313. Tamrakar AK, Maurya CK, Rai AK. PTP1B Inhibitors for Type 2 Diabetes treatment: a Patent Review (2011 – 2014). *Expert Opin Ther Pat*. **2014**;24(10):1101–15.
314. Lin KJ, Wang TJ, Chen SD, Lin KL, Liou CW, Lan MY, et al. Two Birds One Stone: The Neuroprotective Effect of Antidiabetic Agents on Parkinson Disease—Focus on Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *Antioxidants (Basel)*. **2021**;10(12):1935.
315. Esterline R, Oscarsson J, Burns J. A Role for Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2is) in the Treatment of Alzheimer's disease? *Int Rev Neurobiol*. **2020**;155:113–40.
316. Siao WZ, Su CH, Kuan YH, Tsai TH, Huan KH, Lee CY. Risk of Peripheral Artery Disease and Stroke in Migraineurs with or without aura: a Nationwide population-based Cohort Study. *Int J Med Sci*. **2022**;19(7):1163–72.
317. Wu S, Xu X, Shi Y, Chen Y, Li Y, Jiang S, et al. System Pharmacology Analysis to Decipher the Effect and Mechanism of Active Ingredients Combination from Herb Couple on Rheumatoid Arthritis in Rats. *J Ethnopharmacol*. **2022**;288:114969–9.
318. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules*. **2021**;26(23):7213.
319. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, del Marco A, Herrera M, Carranza-Naval MJ, Suarez J, et al. Empagliflozin Reduces Vascular Damage and Cognitive Impairment in a Mixed Murine Model of Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Alzheimers Res Ther*. **2020**;12(1).
320. Srinivas N, Sarnaik MK, Modi S, Pisipati Y, Vaidya S, Syed Gaggatur N, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors: Delving into the Potential Benefits of Cardiorenal Protection beyond the Treatment of Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. **2021**;13(8):e16868.
321. Avgerinos KI, Mullins RJ, Vreones M, Mustapic M, Chen Q, Melvin D, et al. Empagliflozin Induced Ketosis, Upregulated IGF-1/Insulin Recetors and the Canonical Insulin Signaling Pathway in Neurons, and Decreased the Excitatory Neurotransmitter Glutamate in the Brain of Non-Diabetics. *Cells*. **2022**;11(21):3372.

322. SNIFF - Combo INI+EMPA Trial: NCT05081219 [Internet]. Center for Research Innovation in Biotechnology (CRIB) Updated Oct 2023. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://cdek.pharmacy.purdue.edu/trial/NCT05081219/>
323. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 11949646, Empagliflozin. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Empagliflozin>.
324. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 9887712, Dapagliflozin. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dapagliflozin>.
325. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 24812758, Canagliflozin. [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Canagliflozin>.
326. Agarwal A, Jadhav P, Deshmukh Y. Prescribing Pattern and Efficacy of antidiabetic Drugs in Maintaining Optimal Glycemic Levels in Diabetic Patients. *J Basic Clin Pharm.* **2014**;5(3):79.
327. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2017**;8:6.
328. Selker H, Gorman S, Kaitin K. EFFICACY TO EFFECTIVENESS CLINICAL TRIALS. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* **2018**;129:279–300.
329. Santiago JA, Potashkin JA. Physical Activity and Lifestyle Modifications in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* **2023**;15:1185671.
330. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: a Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics.* **2021**;13(7):1100.
331. Friedman LG, McKeehan N, Hara Y, Cummings JL, Matthews DC, Zhu J, et al. Value-Generating Exploratory Trials in Neurodegenerative Dementias. *Neurology.* **2021**;96(20):944–54.
332. Kabir MdT, Uddin MdS, Mamun AA, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA, et al. Combination Drug Therapy for the Management of Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci.* **2020**;21(9):3272.
333. Sheng Z, Cao JY, Pang YC, Xu HC, Chen JW, Yuan JH, et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* **2019**;10:455.
334. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between Antidiabetic Drugs and herbs: an Overview of Mechanisms of Action and Clinical Implications. *Diabetol Metab Syndr.* **2017**;9(1):59.
335. Koshatwar M, Acharya S, Prasad R, Lohakare T, Wanjari M, Taksande AB. Exploring the Potential of Antidiabetic Agents as Therapeutic Approaches for Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases: a Comprehensive Review. *Cureus.* **2023**;15(9):e44763.

336. Chen Y, Ma H, Zhu D, Zhao G, Wang L, Fu X, et al. Discovery of Novel Insulin Sensitizers: Promising Approaches and Targets. *PPAR Res.* **2017**; 2017:8360919.
337. Nash DT, Fillit H. Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognitive Impairment. *Am J Cardiol.* **2006**;97(8):1262–5.
338. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer’s Disease: a Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* **2017**;72(6):733–9.
339. Ruegsegger GN, Vanderboom PM, Dasari S, Klaus KA, Kabiraj P, McCarthy CB, et al. Exercise and Metformin Counteract Altered Mitochondrial Function in the insulinresistant Brain. *JCI insight.* **2019**;4(18):e130681.
340. Jeong JS, Koo JH, Cho JY, Kang EB. Neuroprotective Effect of Treadmill Exercise against Blunted Brain Insulin signaling, NADPH oxidase, and Tau Hyperphosphorylation in Rats Fed a high-fat Diet. *Brain Res Bull.* **2018**;142:374–83.
341. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, et al. Diet Intervention and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* **2011**;68(6):743–52.
342. Jicha G. Omega-3 Fatty acids: Potential Role in the Management of Early Alzheimer’s Disease. *Clin Interv Aging.* **2010**;61:45.
343. M. de la Monte S. Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimers Disease. *Curr Alzheimer Res.* **2012**;9(1):35–66.
344. Clegg DJ, Gotoh K, Kemp C, Wortman MD, Benoit SC, Brown LM, et al. Consumption of a high-fat Diet Induces Central Insulin Resistance Independent of Adiposity. *Physiol Behav.* **2011**;103(1):10–6.
345. Carvalheira JBC, Ribeiro EB, Araujo EP, Guimarães RB, Telles MM, Torsoni M, et al. Selective Impairment of Insulin Signalling in the Hypothalamus of Obese Zucker Rats. *Diabetologia.* **2003**;46(12):1629–40.
346. Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev.* **2016**;96(4):1169–209.
347. Kalaria RN. The Pathology and Pathophysiology of Vascular Dementia. *Neuropharmacology.* **2018**;134(134):226–39.
348. Forgerini M, Lucchetta RC, Oliveira FM, Herdeiro MT, Capela MV, Mastroianni P de C. Impact of Pharmacist Intervention in Patients with Alzheimer’s Disease. *Braz J Pharm Sci.* 2022;58.
349. Santos GA, Gomes DG, Santos FH, Silva LG, Pardi PC. Atenção Farmacêutica em Pacientes com Doença de Alzheimer. In: *Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas.* Atena Editora; 2020. p. 69–83. 350.
350. Doença de Alzheimer: 6 formas de apoiar Utentes e cuidadores [Internet]. Há + Vida. Alliance Healthcare; 2023 [consulta em setembro 2024]. Disponível em: <https://hamaisvida.pt/doenca-de-alzheimer-6-formas-de-apoiar-os-seus-utentes-ecuidadores>

351. Martins G, Corrêa L, Caparrol AJ de S, Santos PTA dos, Brugnera LM, Gratão ACM. Sociodemographic and Health Characteristics of Formal and Informal Caregivers of Elderly People with Alzheimer's Disease. *Esc Anna Nery*. 2019;23(2).
352. Fallon JH, Loughlin SE. Functional Implications of the Anatomical Localization of Neurotrophic Factors. In: *Neurotrophic Factors*. Elsevier; 1993. p. 1–24.