



AÇÃO NEUROPROTETORA DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 EM IDOSOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

PLÁCIDO, Talita Gabriele de Queiroz¹; MOURA, Ludmila Sandy Alves²;
CASTRO, Diego Amaral de Miranda³

¹ Centro Universitário Maurício de Nassau, talitaqueirozplacido@gmail.com

² Centro Universitário Maurício de Nassau, ludmilaalvees@outlook.com

³ Centro Universitário Maurício de Nassau, diego.amarall12@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Cognição; Doenças Neurodegenerativas; Idoso; Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon.

Introdução: Os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) representam uma opção terapêutica nos casos de Diabetes Mellitus, devido à sua capacidade de controle de glicemia, estimulando a ação insulínica e inibindo a secreção de glucagon, além de promover a perda de peso. Em paciente diabético, a hiperglicemia crônica pode ser responsável por afetar a função e metabolismo cerebral. Em paralelo, notou-se que os receptores de GLP-1 estão difusamente distribuídos em regiões envolvidas com a função cognitiva, incluindo hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral¹. Logo, essa substância incretínica foi proposta como hormônio neuroprotetor. O atual trabalho objetiva revisar a bibliografia previamente publicada acerca dos efeitos cognitivos dos análogos de GLP-1 na Doença de Alzheimer (DA) e na Doença de Parkinson (DP), distúrbios neurocognitivos encontrados mais comumente em idosos. **Metodologia:** No presente estudo, foi feita uma revisão de literatura do tipo integrativa. A busca foi realizada no PubMed com a aplicação dos termos: GLP-1 agonists; cognition, combinados pelo operador booleano AND. Os critérios de inclusão utilizados para o levantamento bibliográfico foram: língua portuguesa ou inglesa e ano de publicação entre 2010 e 2020. Foram excluídos os artigos que: envolvem estudos somente em animais; os que não utilizaram população com faixa etária maior que 60 anos; que estudaram outros distúrbios neurocognitivos; apresentaram indisponibilidade de textos completos e aqueles que não abordam a temática principal. Por fim, 90 artigos foram incluídos, desses, 17 foram selecionados. **Resultados e Discussão:** Do levantamento literário, a maioria dos artigos foi revisão bibliográfica (88,2% das publicações), enquanto apenas 2 foram desenhados como ensaio clínico controlado. O uso de um medicamento antidiabético no contexto de doenças neurodegenerativas se baseia nas múltiplas conexões fisiopatológicas estabelecidas entre o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) e o declínio cognitivo. A idade avançada é um ponto em comum, considerada fator de risco tanto para DM-2 quanto

para DA e DP. Receptores GLP-1 são encontrados em dendritos e corpos celulares piramidais e, assim, são sítios passíveis de intervenção através do uso de análogos deste hormônio incretínico. Nesse contexto, a atenção se concentrou no papel do GLP-1 no metabolismo e na função cerebral, bem como na atuação dos fármacos na melhora da disponibilidade de glicose e prevenção do estresse oxidativo nas células cerebrais, resultando em efeitos antiapoptóticos e neuroprotetores. Dessa forma, a sinalização por via desses receptores pode regular a liberação de neurotransmissores em neurônios do hipocampo. O declínio cognitivo, para as doenças estudadas nessa revisão, é marcado pela alteração na função celular que resulta na degeneração da via nigroestriatal e no depósito de substâncias como a alfa-sinucleína, culminando na DP e a DA, por sua vez, emerge da deposição de proteínas beta-amilóides, representando a maior causa de demência em idosos no mundo. A intervenção gerou resultados promissores, obtidos em pacientes diabéticos com alto risco de DA, enquanto os resultados oriundos de não-diabéticos em casos de DA, ainda são passíveis de conclusões controversas. O primeiro estudo duplo-cego e controlado por placebo que procurou os efeitos neurais do agonista de GLP-1 Liraglutida em baixas doses administrada em adultos entre 45 e 70 anos com alto grau de escolaridade. A pesquisa não mostrou mudanças nas queixas cognitivas subjetivas avaliados pelo Mood and Feeling Questionnaire (Questionário de Humor e Sentimentos). Essa evidenciou que o tratamento com tal droga foi associado com um aumento da conectividade entre hipocampo e córtex pré-frontal, no entanto o trabalho não foi projetado para detectar mudanças de desempenho cognitivo². Além disso, um outro estudo abordado na revisão, o ELAD, que é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico que visa, principalmente, avaliar a alteração na taxa metabólica de glicose cerebral após 12 meses de tratamento com liraglutida em comparação com o placebo. Dentre os desfechos secundários, está a mudança da linha de base em pontuações para medidas clínicas e cognitivas em bateria de exames neuropsicológicos, e também eventos adversos advindos do tratamento ou alterações clinicamente importantes. No momento da revisão literária, a publicação do estudo apresentou recrutamento em andamento, no entanto, seis meses de tratamento com este análogo do GLP-1 impediram o declínio do metabolismo da glicose no cérebro, embora nenhuma alteração cognitiva significativa tenha sido observada, em comparação com o grupo placebo³. O tema é bastante experimental, visto que as hipóteses em relação aos benefícios de análogos incretínicos em humanos são baseadas em estudos com modelos animais. Majoritariamente, os resultados encontrados ao longo desta revisão ressaltam a necessidade de maiores trabalhos acerca do tema, tendo em vista os resultados divergentes ou os insuficientes para atestar a eficácia desses fármacos na melhora da cognição.

Conclusão: Os distúrbios metabólicos e neurodegenerativo assemelham-se em propriedades fisiopatológicas, visto que a

distribuição de receptores de GLP-1 não só se limita ao trato gastrointestinal, mas também está presente difusamente no sistema nervoso, além disso, o GLP-1 pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica, ativando as vias neuroprotetoras. Assim, surgem estudos promissores acerca do uso dos análogos de GLP-1 no tratamento de distúrbios neurológicos degenerativos, como a DP e DA. Nesse contexto, é sugerido, em alguns estudos de ensaios clínicos, o potencial dos agonistas de GLP-1 em gerar mudanças no curso dessas doenças. São necessários estudos adicionais para estabelecer, definitivamente, sua eficácia, uma vez que não há diretrizes estabelecidas para recomendar o uso desses medicamentos especificamente para o tratamento de agravos neurológicos.

Referências:

- 1 MUSCOGIURI, Giovanna *et al.* Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 88–103, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.10.001>
- 2 WATSON, Kathleen T. *et al.* Neural correlates of liraglutide effects in persons at risk for Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 356, p. 271–278, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.006>
- 3 FEMMINELLA, Grazia Daniela *et al.* Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: Study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). **Trials**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 1–10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3259-x>