



## ANÁLOGOS DE GLP-1 NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO

GLP-1 analogues in parkinson's disease: a review

Lais Macêdo Maciel<sup>1</sup>, João Gabriel Falcão de Moraes<sup>2</sup>, Ingrid Prata Mendonça<sup>3</sup>, Caio Victor Barros Gonçalves da Silva<sup>4</sup>, Karolliny Barbosa de Araújo<sup>5</sup>, Igor Henrique Rodrigues de Paiva<sup>6</sup>, Ellen Kosminsky<sup>7</sup>, Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti<sup>8</sup>, Maria Lavinya Arruda da Rocha<sup>9</sup>, Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes<sup>10</sup>.

**RESUMO:** A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo que afeta a mobilidade e a função cognitiva, com origem na perda de neurônios produtores de dopamina. A compreensão da DP e o desenvolvimento de novas terapias são desafiadores devido à complexidade dos mecanismos neuronais envolvidos. O objetivo desta revisão foi investigar a eficácia dos análogos de GLP-1 como tratamento potencial para a DP, explorando seus efeitos neuroprotetores e a capacidade de melhorar os sintomas motores e não motores. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus, Lilacs e Web of Science, utilizando os descritores “Parkinson's Disease” e “GLP 1 Receptor”. Foram selecionados estudos que abordaram o uso de análogos de GLP-1 em modelos pré-clínicos e clínicos de DP. Os resultados mostraram que, os análogos de GLP-1 possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras em modelos de DP, sugerindo um potencial terapêutico. Estudos clínicos preliminares indicam melhora nos sintomas da DP, mas são necessários mais ensaios clínicos randomizados para confirmar esses resultados. Portanto, os análogos de GLP-1 emergem como uma promissora classe de fármacos para o

## Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative disorder that affects mobility and cognitive function, originating from the loss of dopamine-producing neurons. Understanding PD and developing new therapies are challenging due to the complexity of the involved neuronal mechanisms. The aim of this review was to investigate the efficacy of GLP-1 analogs as a potential treatment for PD, exploring their neuroprotective effects and the ability to improve motor and non-motor symptoms. A systematic review was conducted in the PubMed, Scopus, Lilacs, and Web of Science databases, using the descriptors "Parkinson's Disease" and "GLP 1 Receptor". Studies that addressed the use of GLP-1 analogs in preclinical and clinical models of PD were selected. The results showed that GLP-1 analogs possess antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties in PD models, suggesting therapeutic potential. Preliminary clinical studies indicate an improvement in PD symptoms, but more randomized clinical trials are needed to confirm these results. Therefore, GLP-1 analogs emerge as a promising class of drugs for the treatment of PD, with the possibility of offering benefits beyond glycemic control, including neuroprotection and improvement of motor and non-motor symptoms.

**Keywords:** Neuroprotective Agents; Insulin; Dopamine Agonists

1. Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (lais.macedomaciel@ufpe.br)

2. Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (joao.fmoraes@ufpe.br)

3. Doutoranda em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (Ingrid.pmendonca2@ufpe.br)

4. Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (caio.victors@ufpe.br)

5. Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (karolliny.araujo@ufpe.br)


Doutorando em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (igor.paiva@ufpe.br)

7. Medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife-PE (ellenk112@hotmail.com)

8. Doutoranda em Biotecnologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE (camilla.tenorio@ufpe.br)

9. Mestranda em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (marialavinyaufpe@gmail.com)

10. Docente do Dpto. de Biofísica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE (isvania.serafim@ufpe.br)



tratamento da DP, com a possibilidade de oferecer benefícios além do controle glicêmico, incluindo neuroproteção e melhora dos sintomas motores e não motores.


**Palavras-chave:** Agente neuroprotetor; Insulina; Agonistas da Dopamina

## INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio crônico neurodegenerativo de alta prevalência entre os idosos. Estima-se que cerca de 8 milhões de pessoas são afetadas pela DP ao redor do mundo, e espera-se que com o envelhecimento da população paralelo ao aumento da expectativa de vida, a incidência da DP cresça em mais de 30% até 2030. De modo geral, a DP é causada pela morte progressiva de neurônios dopaminérgicos nos núcleos da base, caracterizada pelos sintomas motores de tremor, rigidez e bradicinesia, e os não motores, que podem ser centrais como: déficits cognitivos, demência, distúrbios do sono, distúrbios sensoriais e transtorno depressivo, ou periféricos como disfunções gastrointestinais<sup>1,2</sup>.

Além disso, a DP é associada a neuroinflamação, agregação proteica intracelular e alterações na microbiota intestinal. As alterações na microbiota intestinal, denominadas disbiose, levam a processos como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação intestinal e subsequente formação de agregados proteicos de  $\alpha$ -sinucleína<sup>3</sup>. Semelhantemente a DP, a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) uma doença metabólica crônica, possui agregação de proteínas mal dobradas, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação crônica e disbiose microbiana. Estudos epidemiológicos apontaram a DM2 e a resistência à insulina (RI) não somente como fatores de risco para o desenvolvimento da DP, como também determinantes do prognóstico e da progressão dos sintomas<sup>4,5</sup>.

Sendo assim, estudos recentes propuseram a utilização de antidiabéticos para o tratamento da DP. Alguns medicamentos antidiabéticos têm funções antioxidantes e anti-inflamatórias, e podem ser neuroprotetores. A metformina, medicamento de primeira linha para DM2, pode atravessar a BHE (barreira hematoencefálica) e agir por mecanismos dependentes ou independentes da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) no SNC. A metformina pode melhorar o comprometimento motor em modelos de DP<sup>6-8</sup>. Considerando que, o principal mecanismo de ação da metformina envolve o aumento da sensibilidade a insulina, tem se estudado bastante sobre vários papéis da insulina no SNC, e sugere-se que o comprometimento da sinalização desse hormônio aumenta o risco de DP. Além da metformina, os agonistas do




receptor do Peptídeo semelhante ao Glucagon (GLP-1), melhoram os sintomas cognitivos, motores e não motores em pacientes com DP, pois estimulam a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, desempenhando papel importante na homeostase da insulina e da glicose<sup>9</sup>. Além de estimular a secreção de insulina, o receptor do GLP-1 (GLP-1R), realiza cascatas de sinalização semelhantes à insulina no hipocampo, promovendo a sobrevivência celular, inibindo as vias pró-apoptóticas, e modula vários processos celulares relevantes para a patogênese da DP<sup>10</sup>.

No entanto, atualmente, as principais estratégias terapêuticas para o tratamento da doença de Parkinson (DP) estão centradas no restabelecimento da sinapse dopaminérgica por meio de fármacos precursores da dopamina (DA), como a levodopa. Essa escolha se deve à limitação da própria dopamina em atravessar a BHE, tornando a administração direta inadequada. A levodopa é administrada por via oral e é prontamente convertida em dopamina pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) no trato gastrointestinal (TGI). Entretanto, esse processo metabólico reduz a quantidade de levodopa que atinge a BHE, ampliando os efeitos adversos decorrentes da dopamina na. A levodopa é administrada por via oral, sendo rapidamente convertida em DA pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) no trato gastrointestinal (TGI). Esse processo metabólico diminui a quantidade de levodopa capaz de alcançar a BHE aumentando os efeitos adversos resultantes da DA na circulação periférica. Um dos efeitos adversos mais significativos da levodopa é o desenvolvimento de discinesias. Conforme a doença progride, a administração contínua tende a agravar essas discinesias e o fenômeno de intermitência. Além disso, pacientes idosos que fazem uso prolongado da levodopa podem apresentar confusão, alucinações, delírios, psicose e agitação<sup>11,12</sup>.

Cabe destacar que o tratamento da DP não se restringe apenas a precursores dopaminérgicos. Existem outras classes de fármacos utilizadas de forma geral, sendo importante ressaltar que nenhuma delas consegue reverter ou controlar a DP a longo prazo, e todas estão associadas a diversos efeitos adversos. Diante dessa complexidade, emerge a necessidade premente de pesquisa para o desenvolvimento de novos fármacos que possam proporcionar abordagens terapêuticas mais eficazes e com menor impacto adverso.

Nesta revisão, analisaremos estudos pré-clínicos em modelo de DP tratados com análogos/agonista de GLP-1/GLP-1R. A fim de que, posteriormente, possamos compreender a



fisiopatologia da doença e elaborar uma nova abordagem, mais sustentável e segura de tratamento para os pacientes com DP.

## **2. MÉTODO**

### **2.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA**

A presente revisão foi realizada a partir da pergunta norteadora: “Os análogos/agonistas do GLP-1/GLP-1R protegem dos efeitos deletérios causados pela Doença de Parkinson induzida em modelo pré-clínico?”, objetivando uma análise da eficiência desses fármacos para a diminuição dos sintomas motores e não motores da DP e alterações moleculares. Desse modo, foram utilizados descritores “Parkinson's Disease” e “GLP 1 Receptor”, verificados por meio do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Esses descritores foram aplicados nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo com o operador booleano “AND”.

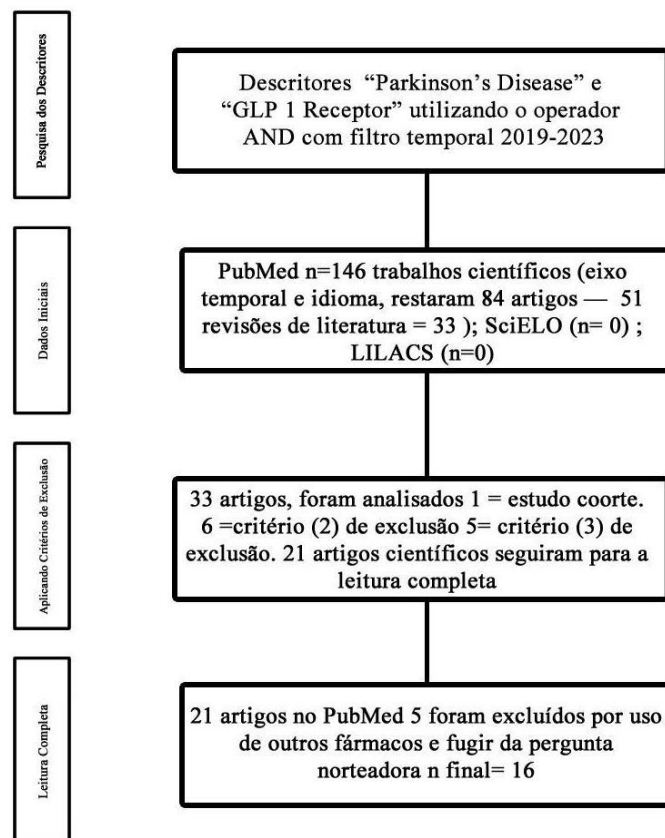
Para a triagem dos artigos científicos foi considerado critério de inclusão aqueles publicados nos últimos cinco anos (2019-2023) e em língua inglesa. Tendo como critérios de exclusão: (1) os artigos de revisão, (2) produções científicas diferente de estudos pré-clínicos e (3) pesquisas que não fossem compatíveis com a pergunta norteadora.

### **2.2 TRIAGEM DOS DADOS**

A triagem iniciou em novembro de 2023 através da plataforma PubMed, com o uso dos descritores, sendo encontrados 146 trabalhos científicos. Aplicando o filtro referente ao eixo temporal e idioma, restaram 84 artigos, sendo 51 excluídos por se tratarem de revisões de literatura. Na etapa de elegibilidade seguiram 33 artigos, os quais foram analisados pelo resumo, onde um se tratava de estudo de coorte, 6 tratavam-se de estudos que se encaixava no critério (2) de exclusão, 5 se tratavam de doenças diferentes da DP ou não observavam o uso dos fármacos, encaixando-se no critério (3) de exclusão. Portanto, 21 artigos científicos seguiram para a leitura completa. A pesquisa na plataforma SciELO não gerou resultados quando aplicados os descritores. A busca na LILACS não resultou em artigos quando os descritores foram utilizados.

A partir das etapas mencionadas, um total de 21 artigos no PubMed foram selecionados para a leitura completa, dos quais 3 foram excluídos pelos resultados não contribuírem com a solução da pergunta norteadora, apesar de estudar a eficiência dos análogos de GLP-1, o modelo do estudo não tinha DP, era avaliado apenas o risco de desenvolver a DP ou doença semelhante ao Parkinson, um segundo estudo foi excluído por se dedicar a análise da loganina, e um terceiro por se dedicar a omarigliptina, droga nibidora da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Assim, a amostra da presente revisão foi constituída de dezesseis artigos (Figura 1).

**FIGURA 1.** Fluxograma do processo de Seleção dos estudos



### 2.3 ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos artigos selecionados foi realizada utilizando uma planilha no Programa Excel, contendo as seguintes informações: título da pesquisa, PMID, ano de publicação, objetivo da pesquisa, materiais e métodos, resultados principais e conclusão do estudo, bem como as limitações de cada um.

### 3. RESULTADOS

Conforme critérios apresentados na metodologia foram selecionados dezesseis artigos para leitura na íntegra. A pequena quantidade de trabalhos indica a necessidade de mais pesquisas pré-clínicas com esses fármacos. Dentre as publicações avaliadas, quinze foram desenvolvidas em camundongos ou ratos, 4 com auxílio de cultura de células, e uma apenas *in vitro*. Os principais dados dos estudos estão organizados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Modelo experimental e testes comportamentais


Artigo	Animais/ Células	Indução de Parkinson	Análogo de GLP-1/Agonista GLP-1R	Teste Comportamental
<b>Bu et al., 2021<sup>13</sup></b>	Ratos Sprague-Dawley fêmeas	Plasmidio induzindo a superexpressão de hA53T- $\alpha$ -syn	Exendin-4	Teste da haste rotativa Teste do Cilindro
<b>Cao et al., 2021<sup>14</sup></b>	Camundongos machos C57BL/6	MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina)	Liraglutida	Teste de atividade locomotora Teste de natação
<b>Elabi et al., 2021<sup>15</sup></b>	Ratos Sprague Dawley machos	6-OHDA (hidroxidopamina).	Exendin-4 e Liraglutida.	Teste da haste rotativa induzido por anfetamina, Teste de vibrissas, Teste de passo e Teste de cilindro.

<b>Elbassuoni et al., 2019<sup>16</sup></b>	Ratos albinos Sprague-Dawley machos	MPTP	Exenatida	Teste de Catalepsia
<b>Kuo et al., 2023<sup>17</sup></b>	Camundongos MitoPark	Genética	Exenatida	Movimentos involuntários anormais Atividade locomotora
<b>Li et al., 2020<sup>18</sup></b>	Ratos Sprague-Dawley machos e cultura Primária de células hipocampais	Rotenona	DA-JC4 um agonista duplo dos receptores GLP-1/GIP	Teste da haste rotativa induzido por morfina, Teste do campo aberto
<b>Lin et al., 2021<sup>19</sup></b>	Camundongos C57BL/6 machos	MPTP	Liraglutida	Teste da haste rotativa, Teste de Criação, Teste do campo aberto.
<b>Liu et al., 2022<sup>20</sup></b>	Linhagem celular SH-SY5Y do neuroblastoma	6-OHDA	Semaglutida e Liraglutida	Não se aplica
<b>Lv et al., 2021<sup>21</sup></b>	Camundongos C57BL/6J machos	MPTP	DA5-CH (agonista duplo) e NLY0 (agonista de GLP-1R)	Teste da haste rotativa, Teste de Campo Aberto e Teste de Análise de Marcha
<b>Wu et al., 2022<sup>22</sup></b>	Camundongos C57BL/6 machos	MPTP	Liraglutida	Teste de tempo livre, Teste de nado forçado
<b>Yu et al., 2023<sup>23</sup></b>	Camundongos Wild Type C57BL/6J	MPTP	Exendin-4	Teste do campo aberto, Teste da haste rotativa, Teste Pole, Teste de tela invertida, teste de aperto

				dos membros posteriores, teste de análise de marcha
<b>Zhang et al., 2021<sup>24</sup></b>	Ratos Sprague-Dawley e células SH-SY5Y	6-OHDA	Exendin-4 e e DA-CH5	Teste de campo aberto, teste de rotação de apomorfina
<b>Zhang et al., 2022<sup>25</sup></b>	Ratos Sprague-Dawley machos	6-OHDA	DA-CH5 e Semaglutida	Teste de rotação de apomorfina
<b>Zhang et al., 2020<sup>26</sup></b>	Camundongos C57BL/6J machos	MPTP	DA-CH5, exendin-4 e liraglutida.	Teste de campo aberto, teste haste rotativa, teste de pegada
<b>Zhang et al., 2019<sup>27</sup></b>	Camundongos C57BL/6 machos	MPTP	Semaglutida e Liraglutida	Teste de campo aberto, teste haste rotativa, teste de pegada, teste de força de preensão
<b>Zhang et al., 2023<sup>28</sup></b>	Camundongos transgênicos A53T	Genética	Liraglutida	Teste haste rotativa, Teste do Campo Aberto, Teste Pole

Do ponto de vista metodológico, as técnicas de análise comportamentais mais empregadas foram: teste haste rotativa (onze de dezesseis artigos) e teste do campo aberto (oito de dezesseis), os quais permitiram avaliação de sintomas motores. O teste da haste rotativa pode ser feito com anfetaminas antes do teste para avaliar a reserva de dopamina e testar a eficiência de medicamentos, nesse caso medicamentos que aumentam a sinalização do GLP-1.

No que se refere ao modelo de indução da DP, oito artigos fizeram uso de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) e quatro utilizaram 6-OHDA (hidroxidopamina), apenas um utilizou rotenona e 3 utilizaram da genética/engenharia genética para ter o modelo com DP. Os fármacos mais utilizados para aumento da sinalização do GLP-1 foram Liraglutida,



em (oito)artigos, exendin-4 utilizado em 5 artigos, exenatida utilizado em 2 artigos e PT320 em um artigo.

Já o modelo animal, conforme observado na Tabela 1, foi o mais utilizado. A linhagem mais utilizada foi de camundongos C57BL/6 e variantes da mesma linhagem (C57BL/6J), a segunda mais utilizada foi de ratos Sprague-Dawley. Na cultura de células, a linhagem celular SH-SY5Y do neuroblastoma humano foi usada em 2 artigos. Por fim, na Tabela 2 estão descritos os objetivos e os principais resultados dos estudos.

**Tabela 2.** Dados principais dos artigos selecionados

Artigo	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Resultados
Bu <i>et al.</i> , 2021 <sup>13</sup>	Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Investigar o efeito neuroprotetor do Exendin-4 em ratos com alfa-sinucleinopatia induzida	A exendina-4, apresenta benefícios significativos em um modelo de ratos com $\alpha$ -sinucleinopatia parkinsoniana. A substância melhorou déficits motores e não motores, demonstrando potencial terapêutico. Exibiu efeitos neuroprotetores ao reduzir a perda de neurônios e desnervação terminal, enquanto promovia a autofagia e degradação da $\alpha$ -sinucleína patológica. Esses efeitos foram neutralizados na presença de inibidores autofágicos. A regulação da via PI3K/Akt/mTOR também foi observada, sugerindo um possível mecanismo subjacente aos efeitos neuroprotetores.
Tao <i>et al.</i> , 2021 <sup>14</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Examinar o efeito da liraglutida na lesão induzida por MPTP em camundongos e seu mecanismo de ação potencial	A liraglutida, pode suprimir a neuroinflamação em um modelo de lesão induzida por MPTP em camundongos. Melhorou o comportamento dos camundongos, incluindo o tempo de natação e a atividade locomotora, aumentou o número de neurônios positivos para tirosina hidroxilase (TH) e o nível de proteína TH, e reduziu a expressão de Iba1 e GFAP na substância negra (SN). Além disso, aumentou a expressão de p-AMPK e reduziu o nível da proteína NF- $\kappa$ B.
Mabji <i>et al.</i> , 2021 <sup>15</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Avaliar efeitos dependentes de L-dopa dos agonistas GLP-1R na sobrevivência de células	A liraglutida capacidade de suprimir a neuroinflamação em modelo de lesão



		dopaminérgicas transplantadas em um modelo de rato da doença de Parkinson	induzida por MPTP em camundongos. Os resultados revelaram melhorias significativas no comportamento dos camundongos, evidenciadas por um aumento notável no tempo de natação e na atividade locomotora. Além disso, promoveu um impacto positivo no ambiente neuronal, aumentando tanto o número de neurônios positivos para tirosina hidroxilase (TH) quanto os níveis da própria proteína TH. Ainda, exibiu efeitos na substância negra (SN), reduzindo a expressão de marcadores inflamatórios, como Iba1 e GFAP. Demonstrou um aumento na expressão de p-AMPK, indicativo de ativação da proteína quinase AMP-ativa, e uma redução nos níveis da proteína NF-κB.
Passuoni et al., 2019 <sup>16</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Investigar o efeito do diabetes pré-existente na gravidade da DP e se o GLP-1 pode melhorar os sintomas da DP em animais diabéticos.	O tratamento com exenatide, mostrou uma melhora dose-dependente tanto nos níveis de dopamina estriatal quanto no escore do teste de catalepsia, sugerindo que o exenatide pode ter efeitos benéficos na melhoria dos sintomas motores e na proteção dos neurônios dopaminérgicos em modelos de DP, especialmente quando associados a diabetes.
Kuo et al., 2023 <sup>17</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Avaliar a eficácia do PT320, um agonista do receptor GLP-1 de liberação sustentada, na disquinésia induzida por L-DOPA em um modelo de camundongo da doença de Parkinson	A administração precoce de PT320 reduziu significativamente a gravidade dos movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA, melhorando especialmente o número excessivo de permanência em pé e os movimentos



			<p>anormais das patas, sem afetar a hiperatividade locomotora induzida por L-DOPA. Mas, administração tardia de PT320 não atenuou as medidas de discinesia induzidas por L-DOPA. O tratamento precoce com PT320 aumentou a liberação de dopamina (DA) no estriado, tanto em camundongos MitoPark não tratados com L-DOPA quanto naqueles pré-tratados com L-DOPA. O tratamento precoce com PT320 amenizou a discinesia induzida por L-DOPA em camundongos MitoPark, o que pode estar relacionado ao nível progressivo de desnervação de DA na DP.</p>
<p>Li et al., 2020<sup>18</sup></p>	<p>Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></p>	<p>Examinar o efeito do DA-JC4 na sobrevivência de neurônios e funções motoras de animais.</p>	<p>Os resultados mostraram que o DA-JC4 melhorou significativamente as funções motoras em ratos com PD, elevou os níveis de neurotransmissores principais e protegeu os neurônios dopaminérgicos da morte celular induzida por rotenona, o que foi associado à redução do estresse mitocondrial. Experimentos em neurônios hipocámpais cultivados de ratos validaram o papel neuroprotetor do DA-JC4 contra a apoptose celular e o estresse mitocondrial induzido por rotenona. O efeito protetor do DA-JC4 depende da via de sinalização AKT/JNK, pois o tratamento com inibidor de AKT ou ativador de JNK aboliu tais efeitos.</p>
<p>Lin et al., 2021<sup>19</sup></p>	<p>Estudo <i>in vivo</i></p>	<p>Avaliar o efeito neuroprotetor da liraglutida em um modelo de</p>	<p>A Liraglutida pode reverter parcialmente a disfunção neurocomportamental e motora</p>



		camundongo induzido por MPTP	causada pelo inibidor do complexo I mitocondrial, MPTP. Protegeu os neurônios da substância negra dos camundongos da apoptose induzida. Especificamente, a normalização das proteínas relacionadas à dinâmica de fusão-fissão mitocondrial e o aumento do fluxo de autofagia após a administração de Liraglutida estão associados à melhoria da sobrevivência neuronal.
Liu et al., 2022 <sup>20</sup>	Estudo <i>in vitro</i>	Avaliar a proteção da semaglutida contra a toxicidade de 6-OHDA em células SH-SY5Y como modelo <i>in vitro</i> de Parkinson.	A Semaglutida e a Liraglutida, quando administradas na mesma dose, protegem contra a citotoxicidade induzida por 6-OHDA em células SH-SY5Y. Eles aumentam o fluxo de autofagia e diminuem o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial. Além disso, a Semaglutida mostrou ser superior a Liraglutida na maioria dos parâmetros medidos.
Lv et al., 2021 <sup>21</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Comparar a eficácia dos agonistas do receptor GLP-1, DA-CH5 e NLY01, em um modelo de camundongo de DP.	DA5-CH mostrou ser mais eficaz do que o NLY01 em melhorar os déficits motores e reduzir a inflamação no modelo de Parkinson induzido por MPTP em camundongos. Além disso, o DA-CH5 melhorou a expressão de tirosina hidroxilase em neurônios dopaminérgicos, reduziu efetivamente os níveis de $\alpha$ -sinucleína e foi muito eficaz na redução da resposta inflamatória crônica, normalizando os níveis de fatores de crescimento importantes no cérebro e reduzindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias. O NLY01 mostrou efeitos



			fracos ou nenhuns nestes parâmetros. O DA-CH5 atravessou a barreira hematoencefálica em quantidades significativas.
Nu et al., 2022 <sup>22</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Investigar se a liraglutida regula o sistema de controle de qualidade mitocondrial através do PGC-1 $\alpha$ em modelo induzido por MPTP de PD	A Liraglutida tem um efeito neuroprotetor em um modelo PD induzido por MPTP. Atenuou a neurotoxicidade do MPTP, revertendo a discinesia causada e preservando a expressão de GLP-1R, TH e PGC-1 $\alpha$ na substância negra (SN). Além disso, descobriu-se que a regulação negativa da expressão de PGC-1 $\alpha$ por meio de injeção estereotáxica de lentivírus PGC-1 $\alpha$ na SN reverteu os efeitos protetores do Liraglutida. O efeito protetor é alcançado pela ativação do PGC-1 $\alpha$ , que regula o sistema de controle de qualidade mitocondrial.
Yu et al., 2023 <sup>23</sup>	Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Explorar os efeitos do GLP-1Ra exendina-4 e do inibidor de DPP4 (DPP4i) linagliptina em um modelo de DP subaguda induzido por MPTP em camundongos para avaliar se eles podem atenuar a neuroinflamação e investigar os potenciais mecanismos subjacentes a esse efeito.	A exendina-4 ou linagliptina, ambos os tratamentos, revertem a disfunção motora, a ativação glial e a morte neuronal dopaminérgica. Além disso, induziram a polarização microglial para o fenótipo anti-inflamatório M2 e reduziram a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Experimentos <i>in vitro</i> mostraram que o tratamento com exendina-4 e linagliptina inibiu a ativação da via NLRP3/caspase-1/interleucina-1 $\beta$ e a subsequente piroptose, diminuindo a produção de espécies reativas de oxigênio.
Yang et al., 2021 <sup>24</sup>	Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Investigar o papel terapêutico do DA-CH5, em um modelo de rato com lesão unilateral induzida por 6-	DA-CH5 é superior ao análogo de GLP-1 exendina-4. O DA-CH5 protegeu contra a citotoxicidade da 6-OHDA, inibiu a



		<p>OHDA em modelo de DP. Ademais, se o DA-CH5 poderia proteger contra a citotoxicidade da 6-OHDA, inibir a apoptose, melhorar a mitogênese e induzir o fluxo de autofagia nas células SH-SY5Y.</p>	<p>apoptose, melhorou a mitogênese e induziu o fluxo de autofagia em células SH-SY5Y através da ativação da via IRS-1/Akt/CREB. Além disso, a administração diária intraperitoneal de DA-CH5 aliviou a disfunção motora em ratos e preveniu a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra. O DA-CH5 também foi mais eficaz do que a exendina-4 na redução dos níveis de <math>\alpha</math>-sinucleína e citocinas pró-inflamatórias, além de ser mais eficaz na inibição do processo apoptótico e na proteção das funções mitocondriais. A resistência à insulina foi amplamente aliviada e a expressão de proteínas relacionadas à autofagia foi regulada para cima em ratos modelo de DP após o tratamento com DA-CH5.</p>
<p>ang et al., 2022<sup>25</sup></p>	<p>Estudo <i>in vivo</i></p>	<p>Avaliar a eficácia de dois medicamentos, Semaglutida e DA-CH5, em um modelo de rato com lesão induzida por 6-OHDA, em modelo de DP. O estudo visava comparar a eficácia relativa desses dois agonistas do receptor GLP-1 no tratamento da PD.</p>	<p>Tanto a Semaglutida quanto o DA-CH5 melhoraram a motora. Ambos os medicamentos protegeram os neurônios dopaminérgicos e aumentaram a expressão de TH na substância negra. Os níveis de <math>\alpha</math>-sinucleína monomérica e agregada foram reduzidos pelos tratamentos. A fosforilação de pIRS-1ser312 foi reduzida, indicando uma atenuação da resistência à insulina após o tratamento com os medicamentos. O DA-CH5 mostrou-se mais eficaz do que a Semaglutida em todos esses aspectos, porque atravessa a barreira hematoencefálica mais facilmente.</p>



hang *et al.*,  
2020<sup>26</sup>

Estudo <i>in vivo</i>	Testar o DA-CH5, e seus efeitos em modelos de doença de Parkinson (PD) em camundongos	O DA-CH5 ativou de maneira equilibrada os receptores GLP-1 e GIP, sem ativar os receptores GLP-2 ou glucagon. Além disso, o DA-CH5 conseguiu atravessar a barreira hematoencefálica com eficiência. Em comparação com o exendin-4, o DA-CH5 foi mais eficaz em uma série de testes de dose-resposta. Tanto o DA-CH5 quanto o Liraglutida, melhoraram os déficits motores. Eles também reverteram a diminuição do número de neurônios expressando tirosina hidroxilase (TH) na substância negra, aliviaram a inflamação crônica, reduziram a peroxidação lipídica, inibiram a via de apoptose e aumentaram a expressão de proteínas relacionadas à autofagia no cérebro. O DA-CH5 superou o Liraglutida em vários aspectos, incluindo a redução da ativação de microglia e astrócitos, a melhoria da atividade mitocondrial e a normalização da autofagia.
--------------------------	---	---

ang *et al.*,  
2019<sup>27</sup>

Estudo <i>in vivo</i>	Investigar os efeitos neuroprotetores dos análogos do receptor GLP-1, Semaglutida e Liraglutida, em um modelo crônico de camundongos com PD induzida por MPTP.	Semaglutida e Liraglutida, ambos os medicamentos melhoraram os déficits motores causados pelo MPTP. Eles também conseguiram resgatar a diminuição dos níveis de TH, reduzir o acúmulo de $\alpha$ -sinucleína, aliviar a resposta inflamatória crônica no cérebro, diminuir a peroxidação lipídica e inibir a via de sinalização de mitofagia mitocondrial. Além disso, houve um aumento na expressão do fator de crescimento GDNF. A Semaglutida, é um
--------------------------	--	---

			análogo de longa duração do GLP-1, mostrou-se mais potente que a Liraglutida.
ang <i>et al.</i> , 2023 <sup>28</sup>	Estudo <i>in vivo</i>	Avaliar e comparar os efeitos terapêuticos de dois agentes, liraglutida e o agonista dual de receptores GLP-1/GIP chamado DA-CH5 (KP405), em um modelo de camundongo A53T tg de Parkinson	DA5-CH, comparando com o liraglutida. Os resultados mostraram que o DA-CH5 foi superior a Liraglutida em quase todos os parâmetros medidos. O tratamento com DA-CH5 reduziu as deficiências em três diferentes testes motores, diminuiu os níveis de $\alpha$ -sinucleína na substância negra, reduziu a resposta inflamatória e os níveis de citocinas pró-inflamatórias na substância negra e no estriado, e normalizou os níveis de biomarcadores de autofagia e atividades mitocondriais em camundongos A53T.


## 4. DISCUSSÃO

### 4.1 PRINCIPAIS TESTES COMPORTAMENTAIS APLICADOS PARA ANÁLISE DA RECUPERAÇÃO MOTORA

O Teste da haste rotativa foi utilizado em onze das dezesseis pesquisas analisadas, sendo calculado a média da duração que cada animal permanecia na haste rotativa <sup>13,15, 18, 19, 21, 23-28</sup>.

No estudo de Bu e colaboradores (2021), perceberam tanto no teste da haste rotativa quanto no teste do cilindro que, os animais tratados com Exendin-4 em ratos injetados com AAV-A53T- $\alpha$ -syn (plasmídio) reduziram significativamente os sintomas motores da DP. Semelhantemente, Li e colaboradores (2020), observaram que no ensaio da haste rotativa a latência do grupo DP diminuiu significativamente no ensaio da haste rotativa, e esse comprometimento foi amplamente prevenido pelo DA-JC4, sugerindo uma re-estabilização do eixo dopaminérgico via rotas de sinalização compartilhadas com a insulina.


Elabi e colaboradores (2021) obtiveram os resultados que a liraglutida melhora parcialmente o desempenho neurocomportamental e diminui a morte celular dopaminérgica na



ausência de L-dopa. Os agonistas de GLP-1R, que incluem a liraglutida e a exendina-4, melhoraram o desempenho em testes de rotação induzida por anfetaminas e teste de pegada, mas não teste de vibrissas e teste de cilindro. Isso sugere que esses medicamentos podem ter um impacto positivo em certos aspectos da função motora, porém mais estudos seriam necessários para determinar especificamente seu efeito no teste da haste rotativa. Assim como os outros, Lin e colaboradores (2021) observaram que o tratamento com a Liraglutida em camundongos MPTP resultou em melhora significativa do desempenho na haste rotativa. Lv e colaboradores (2021), viram que em comparação com o grupo MPTP, ambas as drogas, DA-CH5 (agonista duplo) e NLY0 (agonista de GLP-1R), restauraram a força muscular e o desempenho ao exercício dos camundongos. Yu et al., (2023), obtiveram resultados que indicam que o grupo MPTP permaneceu menos tempo na haste rotativa, enquanto os grupos de tratamento com exendina-4 e linagliptina permaneceram mais tempos na haste rotativa, em comparação com o grupo PD, sugerindo que as duas drogas melhoraram a coordenação motora dos animais. Zhang et al., (2020, 2021, 2022) em seus três trabalhos encontrou resultados semelhantes, onde os fármacos que aumentam significativamente a sinalização do GLP-1 nos animais levaram a um melhor resultado na haste rotativa, sendo DA-CH5 mais eficaz do que a semaglutida em normalizar o comportamento rotacional em ratos com lesão cerebral<sup>25</sup>. O MPTP reduziu o tempo de permanência dos camundongos na barra rotativa, indicando diminuição da força muscular e hipocinesia. O tratamento com DA-CH5 e Liraglutida melhorou esses sintomas. Tanto o DA-CH5 quanto o Liraglutida reverteram os prejuízos de locomoção causados pelo MPTP<sup>26</sup>.

Zhang et al. (2019), também observou que no teste da haste rotativa, tanto a semaglutida quanto a liraglutida, normalizaram os prejuízos motores induzidos pelo MPTP. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e os grupos tratados apenas com liraglutida ou semaglutida, tendo desempenho semelhante e levando a uma neuroproteção. Por fim, Zhan et al. (2023) que assim como Zhang et al. (2022) observou que o DA-CH5 mais eficaz do que a liraglutida na redução do comprometimento motor no teste da haste rotativa. Os camundongos tratados com DA-CH5 e liraglutida apresentaram melhor desempenho do que o grupo tratado apenas com solução salina. Sendo assim, é fato que o comprometimento motor na haste rotativa, seja por genética ou indução farmacológica da DP, pode ser revertido ou protegido pelos fármacos que aumentam a via do hormônio GLP-1.

O teste de campo aberto foi empregado em oito estudos. Li et al. (2020) constataram que o grupo com DP apresentou redução na velocidade de movimento e aumento do tempo de




repouso, sendo que o tratamento com DA-JC4 restaurou a velocidade de movimento e reduziu o tempo de repouso. Lin et al. (2021) observaram, no teste de campo aberto e no teste de criação, que o MPTP causou uma significativa redução na locomoção dos camundongos, indicando prejuízos motores. A adição do agonista do receptor GLP-1 ao tratamento com MPTP melhorou significativamente a locomoção dos camundongos, sugerindo efeitos protetores do Liraglutida contra os danos motores induzidos pelo MPTP.

Lv et al. (2021) notaram que o MPTP reduziu significativamente a atividade locomotora e exploratória dos camundongos no teste de campo aberto. O tratamento com DA-CH5 e NLY01 melhorou esses parâmetros, sendo que DA5-CH teve um efeito superior a NLY01. Na análise de marcha, DA5-CH restaurou significativamente o comportamento da marcha dos camundongos MPTP, melhorando a largura e velocidade média da passada, além de ter significância estatística na melhora do comprimento do passo, enquanto o NLY01 apenas melhorou a largura da passada.

Yu et al. (2023) indicaram, pelo teste de campo aberto, que o tratamento com exendina-4 e linagliptina aumentou a distância total percorrida e o número de vezes que os camundongos se ergueram sobre as patas traseiras, indicando melhora nos sintomas motores e não motores da DP. No teste pole, o grupo MPTP demorou mais para descer da haste, e nenhuma das drogas reduziu o tempo de descida. No teste de tela invertida, os camundongos do grupo MPTP caíram mais precocemente, e nem a exendina-4 nem a linagliptina aumentaram o tempo de preensão. No teste de aperto dos membros posteriores, observou-se retração quase completa dos membros posteriores nos camundongos do grupo MPTP, enquanto nos grupos de tratamento com exendina-4 e linagliptina, a retração dos membros pélvicos sugere uma retardação na progressão da DP. Na análise da marcha, exendina-4 e linagliptina diminuíram o aumento da variação máxima da corrida induzida pelo MPTP.

Zhang e seus colaboradores (2020,2021,2022), em seus três artigos, explorou os efeitos do tratamento análogo de GLP-1 sobre a atividade locomotora no campo aberto em ratos e camundongos com DP induzido por 6-OHDA, MPTP ou em modelo de camundongo A53T com gene humano mutado de alfa-sinucleína. Apesar de linhagens diferentes e utilização de diferentes fármacos, o resultado foi semelhante, onde a distância total percorrida foi significativamente menor no grupo DP em comparação com o grupo saudável. Além disso, o tratamento com Exendin-4, DA-CH5, Semaglutida e Liraglutida melhorou esse déficit no comportamento locomotor nas pesquisas realizadas pelo grupo. Zhang et al. (2019),




demonstrou que, no campo aberto, a semaglutida aliviou os prejuízos locomotores causados pelo MPTP, e uma análise de variância (ANOVA) mostrou diferenças significativas na distância percorrida entre os grupos. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e os grupos tratados com liraglutida ou semaglutida. Sendo assim, os medicamentos conseguiram normalizar os prejuízos na atividade locomotora e exploratória dos camundongos induzidos pelo MPTP. No teste de força de preensão, tanto a semaglutida quanto a liraglutida melhoraram a força muscular dos camundongos que foi prejudicada pelo MPTP. A Semaglutida foi mais eficaz do que a Liraglutida. Ademais, no teste de marcha de pegada, os dois medicamentos conseguiram melhorar a postura e a marcha anormais dos camundongos induzidas pelo MPTP, com a Semaglutida sendo mais eficaz do que a Liraglutida.

Zhang et al. (2023), no teste pole, observou que o grupo A53T apresentou diferenças em comparação ao grupo tratado com liraglutida e o grupo tratado com DA-CH5 que tiveram desempenho melhor do que o grupo A53T sendo DA-CH5 o de melhor desempenho. No teste do campo aberto houve significância geral, com o grupo A53T. O grupo Liraglutida e o grupo DA-CH5 foram melhores do que o grupo A53T em número de levantamentos exploratórios. O DA-CH5 também foi melhor que o grupo liraglutida na avaliação da ansiedade na zona central e na distância total percorrida, esses achados sugerem que o DA-CH5 pode ter um potencial terapêutico maior para tratar distúrbios relacionados à atividade motora e ansiedade do que a Liraglutida, pelo menos neste modelo experimental.

Cao et al. (2021), no teste de natação, verificou que o grupo tratado com MPTP teve uma redução significativa no tempo de nado, sugerindo uma diminuição na habilidade motora. Em contraste, os grupos tratados com liraglutida em diferentes dosagens mostraram um aumento no tempo de nado, indicando uma melhora na função motora, especialmente no grupo de maior dose. No teste de atividade locomotora os camundongos tratados com MPTP também apresentaram uma redução significativa na atividade locomotora, refletindo uma possível perda de sensibilidade ou capacidade motora. Novamente, o tratamento com liraglutida resultou em um aumento da atividade locomotora, com o grupo de maior dose mostrando mais eficaz. A preservação da expressão de GLP-1R na Substância Negra (SN) também é indicativa da ação neuroprotetora do liraglutida. Isso é relevante para o tratamento potencial da DP, pois sugere que a liraglutida pode ajudar a mitigar alguns dos sintomas motores associados à doença<sup>14</sup>.

Elbassuoni et al. (2019) conduziu o teste de Catalepsia no grupo com doença de Parkinson (DP), revelando um aumento significativo no escore do teste, indicando um comprometimento motor mais acentuado em comparação com o grupo controle. Além disso, o grupo com DP e



diabetes não tratado apresentou um aumento ainda maior no escore, sugerindo que o diabetes pode agravar os sintomas da DP. No entanto, o tratamento com exenatida reduziu significativamente o escore do teste, indicando uma melhora dose-dependente na função motora.

Kuo et al. (2023), ao realizar o teste de Movimentos Involuntários Anormais (AIM), observaram que os camundongos MitoPark mais velhos, sem tratamento com L-DOPA, não apresentaram aumento nos escores de AIM, sugerindo que não desenvolvem naturalmente comportamento discinético com a idade. O tratamento precoce com PT320 (agonista de GLP-1R) não afetou os escores de AIM, indicando que o PT320 não induz discinesia por si só. Entretanto, ao avaliar a atividade locomotora, o tratamento com L-DOPA em camundongos MitoPark de diferentes idades revelou que aqueles com 28 semanas de idade exibiram discinesia induzida por levodopa mais grave e uma maior duração de resposta à injeção de L-DOPA em comparação com os de 20 semanas de idade. Esses resultados sugerem que a gravidade da discinesia induzida por L-DOPA pode estar relacionada ao estágio de degeneração dopaminérgica no momento do início do tratamento. Essas descobertas são cruciais para compreender como a terapia de reposição de L-DOPA pode influenciar o desenvolvimento de discinesias em modelos de DP e podem orientar estratégias de tratamento para minimizar esses efeitos colaterais.

Wu et al. (2022), obteve que no teste de tempo independente após a injeção de MPTP e Liraglutida, o tempo de permanência foi significativamente menor no grupo MPTP em comparação com o grupo controle, sugerindo um comprometimento motor. No entanto, nos grupos de intervenção de média e alta dose de Liraglutida, observou-se um aumento gradual no tempo livre, indicando uma melhora no comportamento motor e uma diferença significativa em relação ao grupo MPTP. No teste do nado forçado, os camundongos tratados com MPTP mostraram um aumento no tempo de repouso na natação, indicando disfunção motora. Após o tratamento com Liraglutida, houve uma melhora significativa no comportamento motor, com redução do tempo de repouso na natação<sup>22</sup>. A melhora no comportamento motor e a redução dos sintomas discinéticos são indicativos da eficácia potencial da Liraglutida como tratamento para sintomas motores em doenças neurodegenerativas.

Sendo assim, essas pesquisas indicam que os análogos do GLP-1 podem ter um papel protetor na perda neuronal dopaminérgica induzida pela DP.

## 4. 2 PRINCIPAIS EFEITOS DOS FÁRMACOS NOS ESTUDOS


### 4.2.1 Exendin-4

Bu et al. (2021), utilizou Exendin-4 em ratos Sprague-Dawley fêmeas com superexpressão de hA53T- $\alpha$ -syn. A Exendin-4 é um análogo do peptídeo GLP-1 que demonstrou ser eficaz na melhoria dos déficits motores e não motores neste modelo de DP. Exendin-4 demonstrou resgate dos déficits motores. O tratamento com Exendin-4 atenuou a perda de neurônios positivos para tirosina-hidroxilase (TH) e a desnervação terminal, além de mitigar a diminuição da expressão do transportador vesicular de monoamina 2 dentro dos sistemas dopaminérgicos nigroestriatais dos ratos. Além disso, promoveu a autofagia e mediou a degradação da  $\alpha$ -sinucleína patológica. A Exendin-4 também atenuou a desregulação da via PI3K/Akt/mTOR. Esses resultados sugerem que a Exendin-4 pode ser uma opção promissora de tratamento, aliviando déficits comportamentais, degeneração dopaminérgica e agregação patológica de  $\alpha$ -sinucleína, e que esses efeitos são mediados pelo aumento da autofagia através da inibição da via PI3K/Akt/mTOR.

Elabi et al. (2021), empregou Exendin-4 e Liraglutida em ratos Sprague Dawley machos com 6-OHDA. A Exendin-4 aumentou a sobrevivência do enxerto em ratos lesionados com 6-OHDA que receberam transplantes de células dopaminérgicas ventrais mesencefálicas. Além disso, observou-se uma melhora significativa na função motora após o tratamento com Exendin-4 e Liraglutida.

Yu et al.(2023), aplicou Exendin-4 em camundongos Wild Type C57BL/6J tratados com MPTP. Neste estudo a Exendin-4 demonstrou a capacidade de reverter a disfunção motora, a ativação da glia e a morte de neurônios dopaminérgicos. Além disso, a Exendin-4 promoveu a polarização de microglia para o fenótipo anti-inflamatório M2 e reduziu a secreção de citocinas pró-inflamatórias.

Zhang et al.(2021), usou Exendin-4 e DA-CH5 em ratos Sprague-Dawley e células SH-SY5Y com 6-OHDA. Foi observada, a capacidade de proteger contra a citotoxicidade da 6-OHDA e, inibir a apoptose, melhorar a mitogênese e induzir o fluxo de autofagia em células SH-SY5Y. Isso é alcançado através da ativação da via do substrato do receptor de insulina-1 IRS-1/alfa serina/treonina-proteína quinase (Akt)/proteína ligadora de elementos de resposta cAMP (CREB)




Zhang et al.(2020), testou DA-CH5, Exendin-4 e Liraglutida em camundongos C57BL/6J machos com MPTP. O estudo demonstrou efeitos protetores. A Exendin-4, como um agonista do receptor GLP-1, mostrou melhorias em sintomas motores induzidos por MPTP, além de reverter a diminuição do número de neurônios que expressam tirosina TH, aliviar a inflamação crônica, reduzir a peroxidação lipídica, inibir a via de apoptose e aumentar a expressão de proteínas relacionadas à autofagia no estriado. No entanto, o estudo destaca que o DA-CH5 é superior à Exendin-4 em vários aspectos.

Esses efeitos sugerem que a Exendin-4 pode ser um tratamento promissor para a doença de Parkinson, atenuando a neuroinflamação através da regulação da polarização microglial e da via NLRP3/caspase-1/interleucina-1 $\beta$ 1 e aliviando déficits comportamentais, degeneração dopaminérgica e agregação patológica de  $\alpha$ -sinucleína.

#### **4.2.2 Exenatida**

Elbassuoni et al. (2019), utilizou Exenatida em ratos albinos Sprague-Dawley machos com MPTP. Foi observado efeitos neuroprotetores em um modelo de ratos com DP e diabetes pré-existente. A exenatida melhorou os sintomas da DP nos ratos diabéticos, reduzindo a pontuação de teste de catalepsia e aumentando os níveis de dopamina no estriado. Observou efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios diretos no cérebro, aumentando a atividade de enzimas antioxidantes e reduzindo os níveis de marcadores inflamatórios no estriado. Além disso, houve uma melhora significativa na função motora dos ratos.

Kuo et al.(2023), empregou Exenatida (PT320) em camundongos MitoPark. Investigaram a eficácia do PT320, em comportamentos discinéticos induzidos por L-DOPA e na neuroquímica de um modelo progressivo de doença de Parkinson em camundongos MitoPark. A administração precoce de PT320 atenuou significativamente a gravidade dos movimentos involuntários anormais induzidos por L-DOPA, melhorando especialmente o número excessivo de movimentos de ficar de pé e movimentos anormais das patas, embora não tenha afetado a hiperatividade locomotora induzida por L-DOPA. Em contraste, a administração tardia de PT320 não atenuou nenhuma medida de discinesia induzida por L-DOPA. Além disso, o tratamento precoce com PT320 mostrou aumentar não apenas a liberação tônica e fásica de dopamina no estriado de camundongos MitoPark não tratados com L-DOPA, mas também em animais pré-tratados com L-DOPA. O tratamento precoce com PT320



melhorou a discinesia induzida por L-DOPA em camundongos MitoPark, o que pode estar relacionado ao nível progressivo de denervação dopaminérgica na DP.


Esses resultados sugerem que a exenatida pode ter um papel terapêutico potencial no tratamento da DP, especialmente em pacientes que também têm diabetes.

#### 4.2.3 Liraglutida

Cao et al. (2021) utilizaram camundongos machos C57BL/6 tratados com MPTP e Liraglutida, com o objetivo de reverter os efeitos do MPTP. O fármaco demonstrou ter efeitos benéficos no tratamento da DP induzida em camundongos. Os principais efeitos observados incluem a melhora comportamental dose-dependente, como o aumento do tempo de natação e da atividade locomotora, o aumento no número de neurônios positivos para tirosina hidroxilase (TH) e o nível de proteína TH, além da redução da expressão de Iba1 e GFAP na SN. O tratamento com Liraglutida também aumentou a expressão de p-AMPK e reduziu o nível da proteína NF- $\kappa$ B. A aplicação do inibidor de AMPK, Dorsomorfina, reverteu os efeitos da Liraglutida, diminuindo p-AMPK e aumentando a expressão de NF- $\kappa$ B. Por fim, houve um aumento no nível da proteína GFAP, acompanhado de uma diminuição na expressão de TH.

Elabi et al. (2021) aplicou Liraglutida em ratos Sprague Dawley machos com 6-OHDA. Foi observado efeitos promissores no tratamento, como o aumento da sobrevivência do enxerto de células dopaminérgicas e a melhora significativa da função motora. Além disso, o tratamento com Liraglutida em combinação com L-dopa resultou em um aumento do volume do enxerto e na função motora, embora tenha sido acompanhado por um aumento na infiltração de leucócitos ao redor do enxerto.

Lin et al. (2021), Wu et al. (2022) e Zhang et al. (2019) utilizaram liraglutida em camundongos C57BL/6 machos com MPTP. Os três estudos, assim como Cao et al. (2021), observaram que a liraglutida, demonstrou ter efeitos neuroprotetores em modelos DP induzidos por MPTP. Os efeitos incluem a atenuação da neurotoxicidade do MPTP, reversão da discinesia e preservação da expressão de GLP-1R, TH e PGC-1 $\alpha$  na substância negra. Além disso, verificaram que o PGC-1 $\alpha$  regula a biogênese mitocondrial, a dinâmica mitocondrial, a autofagia mitocondrial e a apoptose celular. Portanto, a Liraglutida exerce seu efeito neuroprotetor ativando o PGC-1 $\alpha$ , que regula o sistema de controle de qualidade mitocondrial. Além disso, a liraglutida leva à diminuição dos níveis de TH, a redução do acúmulo de alfa-



sinucleína, o alívio da resposta inflamatória crônica no cérebro, a redução da peroxidação lipídica e a inibição da via de sinalização de mitofagia mitocondrial. Também observou-se que a liraglutida aumentou a expressão do fator de crescimento chave GDNF, que protege os neurônios dopaminérgicos na substância negra e no estriado.

Liu et al.(2022), utilizou linhagem celular SH-SY5Y do neuroblastoma com 6-OHDAe com seus resultados validou o papel neuroprotetor da semaglutida e da Liraglutida contra a neurotoxicidade induzida pela 6-OHDA em células SH-SY5Y. Os efeitos benéficos desses dois peptídeos incretinas parecem estar associados ao aumento da autofagia, juntamente com a inibição do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial. Além disso, quando comparada com a Semaglutida, administrada na mesma dose, a Liraglutida mostrou ser inferior na maioria dos parâmetros medidos. Esses resultados sugerem que a Semaglutida pode ser um tratamento promissor para a DP.


Zhang et al.(2020), utilizaram camundongos C57BL/6J machos com MPTP, linhagem variante do C57BL/6. A Liraglutida demonstrou a reversão da diminuição do número de neurônios que expressam TH na SN, o alívio da inflamação crônica, a redução da peroxidação lipídica, a inibição da via de apoptose e o aumento da expressão de proteínas relacionadas à autofagia na SN e estriado.

Zhang et al.(2023), aplicou Liraglutida em camundongos transgênicos A53, onde houve a reduçãodos déficits motoresem três diferentes testes ,diminuiu os níveis de alfa-sinucleína na SN, reduziu a resposta inflamatória e os níveis de citocinas pró-inflamatórias na SN e estriado, e normalizou os níveis de biomarcadores de autofagia e atividades mitocondriais em camundongos A53T.

Esses resultados sugerem que a Liraglutida pode ter um papel benéfico na neuroproteção e no suporte ao crescimento e sobrevivência de neurônios transplantados, mas é necessário considerar as interações potenciais com outros tratamentos farmacológicos. A Liraglutida pode suprimir a neuroinflamação, mediado através da via de sinalização AMPK/NF-κB.

#### **4.2.4 Semaglutida**

Liu et al.(2022), utilizaram a linhagem celular SH-SY5Y do neuroblastoma tratada com 6-OHDA. A Semaglutida, demonstrou efeitos neuroprotetores em modelos experimentais de DP. No estudo mencionado, a semaglutida protegeu as células neuroblastoma humanas SH-



SY5Y contra a citotoxicidade. Os efeitos benéficos da semaglutida incluíram o aumento do fluxo de autofagia e a diminuição do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial. Além disso, quando comparada com a liraglutida, administrada na mesma dose, a semaglutida mostrou ser superior na maioria dos parâmetros medidos.


Zhang et al. (2022) utilizou ratos Sprague-Dawley machos, observaram uma atenuação da depleção de dopamina e da resposta inflamatória no estriado lesionado, evidenciada pela redução dos níveis de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Além disso, a Semaglutida protegeu os neurônios dopaminérgicos e aumentou a expressão de TH na SN. Também reduziu os níveis de monômeros e agregados de  $\alpha$ -sinucleína e atenuou a resistência à insulina, como mostrado pela redução da fosforilação de pIRS-1ser312 após o tratamento com o medicamento. No entanto, o DA-CH5, foi mais eficaz do que a Semaglutida.

Zhang et al. (2019), pesquisou com camundongos C57BL/6J machos tratados com MPTP, e observou que a Semaglutida melhorou os prejuízos motores induzidos por MPTP, aumentou os níveis de TH, diminuiu o acúmulo de alfa-sinucleína, aliviou a resposta inflamatória crônica no cérebro, reduziu a peroxidação lipídica, inibiu a via de sinalização de mitofagia mitocondrial e aumentou a expressão do fator de crescimento GDNF, que protege os neurônios dopaminérgicos na SN e no estriado. Desta forma, a semaglutida mostrou-se mais potente do que a liraglutida na maioria dos parâmetros. Esses resultados sugerem que a Semaglutida pode ser um tratamento promissor para a DP, sendo a única forma oral de análogo do GLP-1 disponível atualmente.

#### **4.2.5 DA-CH5**

Lv et al. (2021) utilizou camundongos C57BL/6J machos, induzindo a DP por meio do MPTP. E para reverter os sintomas da DP, utilizou do DA-CH5, que mostrou ser eficaz em melhorar a atividade motora, experimentos de teste da haste rotativa, teste do campo aberto e teste de análise de marcha. Além disso, o DA-CH5 foi mais potente do que o NLY01, em vários aspectos: a expressão de TH em neurônios dopaminérgicos, redução efetiva dos níveis de  $\alpha$ -sinucleína, diminuição significativa da resposta inflamatória crônica e normalizou os níveis de fatores de crescimento importantes como GDNF e BDNF no cérebro. Também reduziu os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 $\beta$ .

Zhang et al. (2020,2021,2022), testaram o DA-CH5, o qual mostrou efeitos terapêuticos significativos em um modelo de ratos Sprague-Dawley, células SH-SY5Y e camundongos



C57BL/6J machos com DP induzida por 6-OHDA e MPTP no caso da linhagem C57BL/6J. Os principais efeitos observados foram a proteção contra a citotoxicidade, a inibição da apoptose, a melhoria da mitogênese e a indução do fluxo de autofagia nas células SH-SY5Y através da ativação da via IRS-1/Akt/CREB.

Além disso, o tratamento diário com DA-CH5 aliviou a disfunção motora e preveniu a perda de neurônios dopaminérgicos na SN. O DA-CH5 reduziu dos níveis de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  e protegeu os neurônios dopaminérgicos e aumentou a expressão de TH na SN. Também reduziu os níveis de monômeros e agregados de  $\alpha$ -sinucleína e atenuou a resistência à insulina, como mostrado pela redução da fosforilação de pIRS-1ser312 após o tratamento com o medicamento, sendo mais efetivo que a exendina-4 na inibição do processo apoptótico e na proteção das funções mitocondriais. A resistência à insulina foi amplamente aliviada e a expressão de proteínas relacionadas à autofagia foi regulada para cima após o tratamento com DA-CH5 em ratos modelo de DP. Esses resultados indicam que o DA-CH5 desempenha um papel terapêutico no modelo de DP e é superior aos análogos de GLP-1, Exendin-4, Semaglutida e Liraglutida.

#### **4.2.6 DA-JC4**

Li et al. (2020), utilizaram ratos Sprague-Dawley machos e cultura Primária de células hipocâmpais para observar o efeito da DA-JC4, agonista duplo dos receptores GLP-1 e GIP, na melhoria das funções motoras em ratos com DP, elevando os níveis de neurotransmissores principais. Protegeu os neurônios dopaminérgicos da morte celular induzida por rotenona, o que foi associado à redução do estresse mitocondrial. Além disso, em neurônios hipocâmpais cultivados, a DA-JC4 validou seu papel neuroprotetor contra a apoptose celular e o estresse mitocondrial induzido por rotenona. O efeito protetor do DA-JC4 dependeu da via de sinalização AKT/JNK, pois o tratamento com inibidor de AKT ou ativador de JNK aboliu tais efeitos. Portanto, o DA-JC4 pode melhorar as disfunções motoras da DP protegendo os neurônios dopaminérgicos, mediado pelo alívio do estresse mitocondrial e da apoptose através da via de sinalização AKT/JNK.

### 4.3 LIMITAÇÃO DOS ESTUDOS

Todas as pesquisas científicas estão susceptíveis a limitações que influenciam nos resultados obtidos, mesmo que todas as etapas experimentais sejam executadas. É relevante abordar as seguintes limitações: (1) pesquisa *in vivo* e *in vitro*, uma vez que o modelo animal requer o uso de produtos que prejudicam muito rapidamente as células nervosas produtoras de dopamina. Diferente do desenvolvimento de Parkinson em humanos, que lentamente, e afeta outros tipos de células nervosas, não apenas as produtoras de dopamina. (2) pesquisas somente *in vitro*, o emprego de neurônios hipocâmpais cultivados pode não refletir totalmente as condições *in vivo*. (3) o modelo MPTP apresenta limitações; não desenvolve perda neuronal na substância negra.

Em relação ao modelo pré-clínico *in vivo* e *in vitro*, afeta todos os artigos, em especial os que utilizam de toxinas para indução da DP<sup>14-16, 18-27</sup>

Ademais, também é necessário destacar os problemas de uso apenas de cultura de células<sup>18,20</sup>. Já no que diz respeito ao modelo induzido por MPTP, o próprio modelo de roedor com exposição aguda a MPTP é limitada, sendo necessário mais estudos<sup>14,16,19,21-2,26,27</sup>.

### 5. CONCLUSÃO

Com base na revisão realizada, é possível observar que, apesar das limitações inerentes aos estudos pré-clínicos, os análogos de GLP-1 emergem como uma abordagem terapêutica inovadora para a DP. Os dados coletados sugerem que esses compostos não apenas aliviam os sintomas motores e não motores característicos da DP, mas também oferecem propriedades neuroprotetoras que podem retardar a progressão da doença.


Os estudos destacam a importância dos análogos de GLP-1 na modulação de vias inflamatórias e na proteção contra o estresse oxidativo e a morte neuronal. Esses efeitos, observados em modelos animais, abrem caminho para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento que possam ser aplicadas em ensaios clínicos. No entanto, a transição de resultados promissores em modelos pré-clínicos para a prática clínica requer uma investigação mais aprofundada e robusta.


A escassez de estudos clínicos e a necessidade de uma compreensão mais ampla dos mecanismos de ação dos análogos de GLP-1 na DP são barreiras que precisam ser superadas.

Por fim, é imperativo que a comunidade científica e médica dedique mais atenção a esta promissora área de pesquisa. O avanço no conhecimento sobre os análogos de GLP-1 e sua aplicação no tratamento da DP tem o potencial de transformar a abordagem terapêutica atual e melhorar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares e cuidadores.

## REFERÊNCIAS

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Doença de Parkinson. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>. Acesso em: 06 out. 2023.
2. Chen, R. C., S. F. Chang, C. L. Su, T. H. H. Chen, M. F. Yen, H. M. Wu, Z. Y. Chen, e H. H. Liou. 2001. “Prevalence, Incidence, and Mortality of PD: A Door-to-Door Survey in Ilan County, Taiwan”. *Neurology* 57 (9): 1679–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1679>.
3. Yemula, Nehal, Celina Dietrich, Vaclav Dostal, e Michael Hornberger. s.d. “Parkinson’s Disease and the Gut: Symptoms, Nutrition, and Microbiota”. *Journal of Parkinson’s Disease* 11 (4): 1491–1505. <https://doi.org/10.3233/JPD-212707>.
4. Cereda, Emanuele, Michela Barichella, Carlo Pedrolli, Catherine Klersy, Erica Cassani, Riccardo Caccialanza, e Gianni Pezzoli. 2013. “Diabetes and Risk of Parkinson’s Disease”. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (2): 257. <https://doi.org/10.1002/mds.25211>.
5. Labandeira, Carmen M., Arturo Fraga-Bau, David Arias Ron, Elena Alvarez-Rodriguez, Pablo Vicente-Alba, Javier Lago-Garma, e Ana I. Rodriguez-Perez. 2022. “Parkinson’s disease and diabetes mellitus: common mechanisms and treatment repurposing”. *Neural Regeneration Research* 17 (8): 1652–58. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332122>.
6. Patil, S. P., P. D. Jain, P. J. Ghumatkar, R. Tambe, e S. Sathaye. 2014. “Neuroprotective Effect of Metformin in MPTP-Induced Parkinson’s Disease in Mice”. *Neuroscience* 277 (setembro): 747–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.046>.
7. Katila, Nikita, Sunil Bhurtel, Sina Shadfar, Sunil Srivastav, Sabita Neupane, Uttam Ojha, Gil-Saeng Jeong, e Dong-Young Choi. 2017. “Metformin Lowers  $\alpha$ -Synuclein Phosphorylation and Upregulates Neurotrophic Factor in the MPTP Mouse Model of Parkinson’s Disease”. *Neuropharmacology* 125 (outubro): 396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.015>.
8. Yu, Haiyang, Tong Sun, Xin He, Zhen Wang, Kaidong Zhao, Jing An, Lulu Wen, Jia-Yi Li, Wen Li, e Juan Feng. 2022. “Association between Parkinson’s Disease and Diabetes Mellitus: From Epidemiology, Pathophysiology and Prevention to Treatment”. *Aging and Disease* 13 (6): 1591–1605. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0325>.
9. Nauck, Michael A., e Juris J. Meier. 2016. “The Incretin Effect in Healthy Individuals and Those with Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Response to Therapeutic Interventions”. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 4 (6): 525–36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9).

- 
10. Müller, T.D., B. Finan, S.R. Bloom, D. D'Alessio, D.J. Drucker, P.R. Flatt, A. Fritsche, et al. 2019. "Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)". *Molecular Metabolism* 30 (setembro): 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
  11. Corvol, Jean-Christophe, e Louise-Laure Mariani. 2018. "[Therapeutic and pharmacologic perspectives in Parkinson's disease]". *La Revue Du Praticien* 68 (5): 515–19.
  12. Romagnolo, Alberto, Aristide Merola, Carlo Alberto Artusi, Mario Giorgio Rizzone, Maurizio Zibetti, e Leonardo Lopiano. 2019. "Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review". *Movement Disorders Clinical Practice* 6 (2): 96–103. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12688>.
  13. BU, Lu-Lu; LIU, Yi-Qi; SHEN, Yan; FAN, Yun; YU, Wen-Bo; JIANG, Dong-Lang; TANG, Yi-Lin; YANG, Yu-Jie; WU, Ping; ZUO, Chuan-Tao. Neuroprotection of Exendin-4 by Enhanced Autophagy in a Parkinsonian Rat Model of  $\alpha$ -Synucleinopathy. *Neurotherapeutics*, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 962-978, 15 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-021-01018-5>.
  14. Cao, Bing, Yanqiu Zhang, Jinhu Chen, Pengyue Wu, Yuxuan Dong, e Yanqin Wang. "Neuroprotective Effects of Liraglutide against Inflammation through the AMPK/NF- $\kappa$ B Pathway in a Mouse Model of Parkinson's Disease". *Metabolic Brain Disease* 37, no 2 (1o de fevereiro de 2022): 451–62. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00879-1>.
  15. Elabi, Osama F., Jeffrey S. Davies, e Emma L. Lane. "L-dopa-Dependent Effects of GLP-1R Agonists on the Survival of Dopaminergic Cells Transplanted into a Rat Model of Parkinson Disease". *International Journal of Molecular Sciences* 22, no 22 (16 de novembro de 2021): 12346. <https://doi.org/10.3390/ijms222212346>.
  16. Elbassuoni, Eman A., e Rasha F. Ahmed. "Mechanism of the neuroprotective effect of GLP-1 in a rat model of Parkinson's with pre-existing diabetes". *Neurochemistry International* 131 (1o de dezembro de 2019): 104583. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104583>.
  17. Kuo, Tung-Tai, Yuan-Hao Chen, Vicki Wang, Eagle Yi-Kung Huang, Kuo-Hsing Ma, Nigel H. Greig, Jin Jung, et al. "PT320, a Sustained-Release GLP-1 Receptor Agonist, Ameliorates L-DOPA-Induced Dyskinesia in a Mouse Model of Parkinson's Disease". *International Journal of Molecular Sciences* 24, no 5 (28 de fevereiro de 2023): 4687. <https://doi.org/10.3390/ijms24054687>.
  18. Li, Tian, Li Tu, Ran Gu, Xiu-Lin Yang, Xiu-Juan Liu, Gui-Ping Zhang, Qian Wang, Yi-Pin Ren, Bing-Jin Wang, e Jin-Yong Tian. "Neuroprotection of GLP-1/GIP Receptor Agonist via Inhibition of Mitochondrial Stress by AKT/JNK Pathway in a Parkinson's Disease Model". *Life Sciences* 256 (1o de setembro de 2020): 117824. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117824>.
  19. Lin, Tsu-Kung, Kai-Jung Lin, Hung-Yu Lin, Kai-Lieh Lin, Min-Yu Lan, Pei-Wen Wang, Tzu-Jou Wang, et al. "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Ameliorates 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) Neurotoxicity Through Enhancing Mitophagy Flux and Reducing  $\alpha$ -Synuclein and Oxidative Stress". *Frontiers in Molecular Neuroscience* 14 (7 de julho de 2021): 697440. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.697440>.
  20. Liu, Dong-Xing, Chen-Sheng Zhao, Xiao-Na Wei, Yi-Peng Ma, e Jian-Kun Wu. "Semaglutide Protects against 6-OHDA Toxicity by Enhancing Autophagy and Inhibiting Oxidative Stress". *Parkinson's Disease* 2022 (2022): 6813017. <https://doi.org/10.1155/2022/6813017>.
  21. Lv, MiaoJun, GuoFang Xue, HuiFeng Cheng, PengFei Meng, Xia Lian, Christian Hölscher, e DongFang Li. "The GLP-1/GIP dual-receptor agonist DA5-CH inhibits the NF- $\kappa$ B inflammatory pathway in the MPTP mouse model of Parkinson's disease more

- 
- effectively than the GLP-1 single-receptor agonist NLY01”. *Brain and Behavior* 11, no 8 (14 de junho de 2021): e2231. <https://doi.org/10.1002/brb3.2231>.
22. Wu, Pengyue, Yuxuan Dong, Jinhua Chen, Tianyuan Guan, Bing Cao, Yanqiu Zhang, Yueyan Qi, Zhenlong Guan, e Yanqin Wang. “Liraglutide Regulates Mitochondrial Quality Control System Through PGC-1 $\alpha$  in a Mouse Model of Parkinson’s Disease”. *Neurotoxicity Research* 40, no 1 (1o de fevereiro de 2022): 286–97. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00460-9>.
  23. Yu, Hai-Yang, Tong Sun, Zhen Wang, Hong Li, Duo Xu, Jing An, Lu-Lu Wen, Jia-Yi Li, Wen Li, e Juan Feng. “Exendin-4 and linagliptin attenuate neuroinflammation in a mouse model of Parkinson’s disease”. *Neural Regeneration Research* 18, no 8 (9 de novembro de 2022): 1818–26. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.360242>.
  24. Zhang, Ling-Yu, Qian-Qian Jin, Christian Hölscher, e Lin Li. “Glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic polypeptide dual receptor agonist DA-CH5 is superior to exendin-4 in protecting neurons in the 6-hydroxydopamine rat Parkinson model”. *Neural Regeneration Research* 16, no 8 (7 de janeiro de 2021): 1660–70. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.303045>.
  25. Zhang, Lingyu, Chun Li, Zijuan Zhang, Zhenqiang Zhang, Qian-Qian Jin, Lin Li, e Christian Hölscher. “DA5-CH and Semaglutide Protect against Neurodegeneration and Reduce  $\alpha$ -Synuclein Levels in the 6-OHDA Parkinson’s Disease Rat Model”. *Parkinson’s Disease* 2022 (14 de novembro de 2022): 1428817. <https://doi.org/10.1155/2022/1428817>.
  26. Zhang, Lingyu, Liping Zhang, Yanwei Li, Lin Li, Josefine Ulrikke Melchiorson, Mette Rosenkilde, e Christian Hölscher. “The Novel Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist DA-CH5 Is Superior to Single GLP-1 Receptor Agonists in the MPTP Model of Parkinson’s Disease”. *Journal of Parkinson’s Disease* 10, no 2 (2020): 523–42. <https://doi.org/10.3233/JPD-191768>.
  27. Zhang, Liping, LingYu Zhang, Lin Li, e Christian Hölscher. “Semaglutide Is Neuroprotective and Reduces  $\alpha$ -Synuclein Levels in the Chronic MPTP Mouse Model of Parkinson’s Disease”. *Journal of Parkinson’s Disease* 9, no 1 (2019): 157–71. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>.
  28. Zhang, Zijuan, Ming Shi, Zhengmin Li, Yuan Ling, Luke Zhai, Ye Yuan, He Ma, et al. “A Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist Is More Effective than Liraglutide in the A53T Mouse Model of Parkinson’s Disease”. *Parkinson’s Disease* 2023 (25 de setembro de 2023): 7427136. <https://doi.org/10.1155/2023/7427136>.