

Eficácia terapêutica do exenatide no tratamento da doença de Parkinson: revisão sistemática

Therapeutic efficacy of exenatide in the treatment of Parkinson's disease: systematic review

André Luiz de Lima Nascimento Alcântara¹, André Luiz Felipe Bezerra Cardoso¹, Murilo Isidoro Pinheiro Pereira¹, Daniela Sant' Ana de Aquino², Andreia Mayer Biolchi^{3*}

¹Farmacêutico, Centro Universitário UniLS, Brasília; ²Biomédica pela Faculdade Juscelino Kubitschek/Anhanguera, Mestre em Medicina Tropical pela Universidade de Brasília – UnB, Consultora técnica do Programa Nacional de Imunizações – PNI do Ministério da Saúde; ³Doutora em Biologia Animal, Neurociências – UnB, Docente do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde – PPGAS da UNIPLAC

Resumo

Introdução: a Doença de Parkinson é uma das doenças neurodegenerativas mais diagnosticadas no mundo sendo caracterizada como uma condição progressiva do Sistema Nervoso Central. A deficiência de dopamina é causada pela morte de neurônios dopaminérgicos da via *nigro-estriatal*, responsável pelo controle motor. Um novo composto denominado *exenatide*, análogo ao hormônio peptídico glucagon 1 (GLP-1), apresentou reações benéficas para o tratamento da Doença de Parkinson por meio de ensaios clínicos randomizados. **Objetivo:** realizar uma análise sistemática da literatura de estudos randomizados e seus respectivos ensaios clínicos sobre ações farmacoterapêuticas do composto *exenatide* para apontar os efeitos dos tratamentos proporcionados aos pacientes. **Metodologia:** foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed, MEDLINE, ProQuest, Cochrane e Google Scholar, no período de agosto de 2022 a setembro de 2022 de estudos publicados entre os anos de 2013 a 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** um total de 1.521 artigos foram encontrados, sendo que 4 estudos foram utilizados para a análise. Os resultados demonstraram que todos os pacientes participantes dos grupos tratados com o composto *exenatide* apresentaram uma melhora nas avaliações das funções motoras em comparação aos grupos controles. A quantificação de proteínas específicas envolvidas na sinalização e atividade da insulina cerebral apresentaram maior quantidade de biomarcadores importantes para a cascata de sinalização de insulina em comparação com participantes usando placebo. **Conclusão:** evidencia-se a importância da realização de estudos mais aprofundados com o objetivo de verificar o grau de eficácia do composto na melhora do comportamento motor e consequentemente na neuroproteção.

Palavras-chave: doença de Parkinson; exenatide; peptídeo semelhante ao glucagon 1; neuroproteção.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease is one of the most diagnosed neurodegenerative diseases in the world and is characterised as a progressive condition of the Central Nervous System. Dopamine deficiency is caused by the death of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway, responsible for motor control. A new compound called *exenatide*, analogous to the peptide hormone glucagon 1 (GLP-1), has shown beneficial reactions for treating Parkinson's disease through randomised clinical trials. **Objective:** to carry out a systematic literature review of randomised studies and their respective clinical trials on pharmacotherapeutic actions of the compound *exenatide* to point out the effects of treatments provided to patients. **Methodology:** searches were carried out in the PubMed, MEDLINE, ProQuest, Cochrane and Google Scholar databases, from August 2022 to September 2022, of studies published between the years 2013 to 2022 in English, Portuguese and Spanish. **Results:** 1,521 articles were found, and four studies were used for the analysis. The results demonstrated that all patients participating in the *exenatide*-treated groups improved motor function assessments compared to the control groups. Quantification of specific proteins involved in brain insulin signalling and activity showed more significant amounts of biomarkers important for the insulin signalling cascade compared to participants using a placebo. **Conclusion:** It is evident the importance of carrying out more in-depth studies to verify the degree of effectiveness of the compound in improving motor behaviour and consequently in neuroprotection.

Keywords: Parkinson's disease; *exenatide*; glucagon-like peptide 1; neuroprotection.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição progressiva e degenerativa do Sistema Nervoso Central

(SNC), e assim como outras doenças neurodegenerativas, não possui etiologia ou causa conhecida. Embora a maioria dos casos seja de forma esporádica, cerca de 5% a 10% dos casos são de causa genética, sugerindo assim que a maior parte do risco da DP está relacionada a fatores ambientais e comportamentais¹. Neste distúrbio, ocorre a degeneração de neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal, levando a uma redução

Correspondente/Corresponding; *Andreia Mayer Biolchi – End: Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC), Av. Mal. Castelo Branco, 170 – Universitário, Lages – SC, 88509-900. – Tel: 55 49 3251-1022 – E-mail: andreia.biolchi@gmail.com

da modulação da dopamina e, conseqüentemente, a alterações motoras².

Com relação a taxa de progressão da DP, estima-se a morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra ocorram em uma média de 45% na primeira década, cerca de 4 a 5% ao ano, o que faz a modulação de dopamina reduzir gradativamente provocando as alterações motoras características da doença³. Vários mecanismos desencadeadores da doença têm sido identificados, incluindo a acumulação de proteínas aberrantes, a disfunção mitocondrial e lisossomal e a inflamação crônica sistêmica⁴.

As manifestações clínicas iniciais da DP são prioritariamente motoras e consistem no surgimento de alguns sinais, como a rigidez muscular, o tremor em repouso e as alterações posturais na marcha e no equilíbrio. Manifestações não motoras que incluem depressão, anosmia, distúrbio do sono, constipação e movimento rápido dos olhos podem ocorrer anos antes dos déficits motores. Durante as fases da doença podem aparecer alterações não motoras complementares como a demência, disfunção autonômica⁵. E como ferramenta mais utilizada em todo mundo para a classificação da progressão da DP está a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), a qual foi desenvolvida em 1987 pela Sociedade de Distúrbios do Movimento (MDS). Além disso, esta escala é utilizada para o monitoramento e avaliação da eficácia do tratamento medicamentoso^{6,7}.

Estudos desenvolvidos nos últimos anos trazem evidências que apontam para uma relação não totalmente compreendida entre a DP e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), o que pode colaborar com novas alternativas de pesquisa no campo de tratamento para doenças neurodegenerativas. Alguns estudos demonstraram que em tecidos cerebrais com a DP ocorrem problemas na captação periférica de glicose mediada por insulina, como também a má utilização da glicose⁸. Outro fator evidenciado por estudos realizados em modelos da DP em ratos foi um prejuízo na sinalização de dopamina, assim como resistência à insulina e fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) na região da substância negra⁹.

Tais estudos colaboram para a compreensão de uma possível via patogênica comum entre a DMT2 e a DP, o que pode ser fundamental para o desenvolvimento de novos tratamentos que busquem promover ação neuroprotetora, uma vez que a farmacoterapia atual da DP não consegue atingir tais expectativas, atuando apenas na redução dos sintomas motores por meio do aumento da sinalização de dopamina nas vias dopaminérgicas ainda funcionais, através da administração Levodopa, principal medicamento da terapia sintomática da DP. Contudo, o uso prolongado através das administração do fármaco leva os pacientes com a DP a desenvolverem movimentos involuntários chamados de discinesias^{10,11}.

Além disso, outros fármacos também são utilizados, entre eles a amantadina, anticolinérgicos, Inibidores da Monoamina Oxidase B (iMAO-B), Inibidores da Ca-

tecol-O-Metiltransferase (iCOMT), antiglutamatérgicos, agonistas dopaminérgicos¹² e por fim, um pró-fármaco precursor da norepinefrina, chamado de Droxidopa¹³. Entretanto, vale destacar que a limitação terapêutica desses fármacos está em sua abordagem sintomática e incapacidade de promover ação neuroprotetora que seria ideal para o tratamento da DP, uma vez que as formas atuais de tratamento dependem das vias dopaminérgicas e essas acabam reduzindo progressivamente com o avanço da doença.

Peçonha é uma substância tóxica produzida por animais, como cobras, aranhas, escorpiões e alguns insetos, que é injetada em suas presas ou agressores através de mordidas ou picadas. A peçonha é diferente do veneno, que é produzido por animais para serem liberados em sua presa ou agressor através de mordidas ou picadas¹⁴.

Portanto, as peçonhas animais contêm uma variedade de compostos químicos que podem ter efeitos nocivos no corpo humano, incluindo neurotoxinas, cardiotoxinas e hemotoxinas. No entanto, esses compostos também têm sido estudados por seus potenciais benefícios terapêuticos em doenças como a DP e outras condições neurológicas¹⁵.

Diante disso, estudos buscam investir em novas frentes terapêuticas, que consistem em desenvolver novos fármacos a partir de compostos isolados de peçonhas animais, que sejam capazes de alterar o curso da doença, evitando a morte dos neurônios remanescentes¹⁶. Nesse sentido, estudos de novos compostos estão contribuindo para descobertas promissoras alterando a abordagem no tratamento da DP, como o Exendin-4, uma substância isolada da glândula salivar do lagarto "*Heloderma suspectum*" conhecido como "Monstro de Gila" e que foi usada no desenvolvimento do antidiabético *exenatide* (Byetta®) para o tratamento da DMT2¹⁵⁻¹⁸.

A questão norteadora desta revisão implica a necessidade de se obter estudos voltados para a compreensão do potencial terapêutico de agonistas do receptor de GLP-1 na DP, comprovação de sua ação neuroprotetora demonstrada, até então, apenas em ensaios não clínicos e das possíveis alterações que o aumento da sinalização de insulina cerebral exerce na fisiopatologia da DP. O *exenatide* é uma versão sintética do Exendin-4 e atua como análogo do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (GLP-1), um hormônio responsável por estimular a produção e liberação de insulina ao se ligar aos receptores GLP-1R presentes no pâncreas¹⁹, porém, a capacidade do *exenatide* de passagem pela barreira hematoencefálica e de resistência aos processos metabólicos que degradam o GLP-1 endógeno é muito maior²⁰.

É sugerido que o *exenatide* reduz o comprometimento progressivo da função motora de pacientes com DP, promove aumento da sinalização de insulina cerebral e desempenha ação de proteção celular do Sistema Nervoso (SN) contra as ações neurodegenerativas e progressivas ocorridas em pacientes com a DP. Atualmente, estudos buscam comprovar os efeitos neuroprotetores

e neurorestauradores que o *exenatide* exerceu em roedores no modelo de indução da DP, proporcionando resultados positivos em relação ao desempenho motor, no comportamento, na capacidade de aprendizagem e na memória^{21,22}.

Sendo assim, o objetivo desta pesquisa é avaliar o potencial terapêutico do *exenatide* em pacientes com a DP, por meio de uma análise sistemática da literatura de ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos sobre o composto *exenatide* e sua eficácia no tratamento da DP, da comparação dos benefícios gerados por diferentes doses de *exenatide* na função motora de pacientes com DP e também por meio da avaliação da sinalização de insulina cerebral de pacientes tratados com o agonista do receptor GLP-1 em estudo.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática conduzida conforme os Principais Itens para Análises Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA Statement)²³. A estratégia utilizada para nortear a presente revisão baseou-se no modelo *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO), que em tradução ao português significa “População, Intervenção, Comparação, Desfecho”. Tal método é utilizado na Prática Baseada em Evidências e recomendado para estruturar a busca bibliográfica de evidências para revisões²⁴. Desta forma o elemento “P” da estratégia equivale aos participantes com a DP, “I” corresponde ao composto *exenatide*, o “C” equivale ao grupo que recebeu o composto *exenatide* e ao grupo controle e o “O” ao efeito terapêutico do composto *exenatide*, com objetivo de responder à pergunta: Qual é o efeito terapêutico do *exenatide* em pacientes com a DP?

Os estudos foram identificados a partir das bases de dados PubMed, MEDLINE, ProQuest, Cochrane e Google Scholar. As buscas pelos artigos foram realizadas no período de agosto de 2022 a setembro de 2022. A pesquisa

foi limitada para os artigos publicados entre os anos de 2012 a 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol.

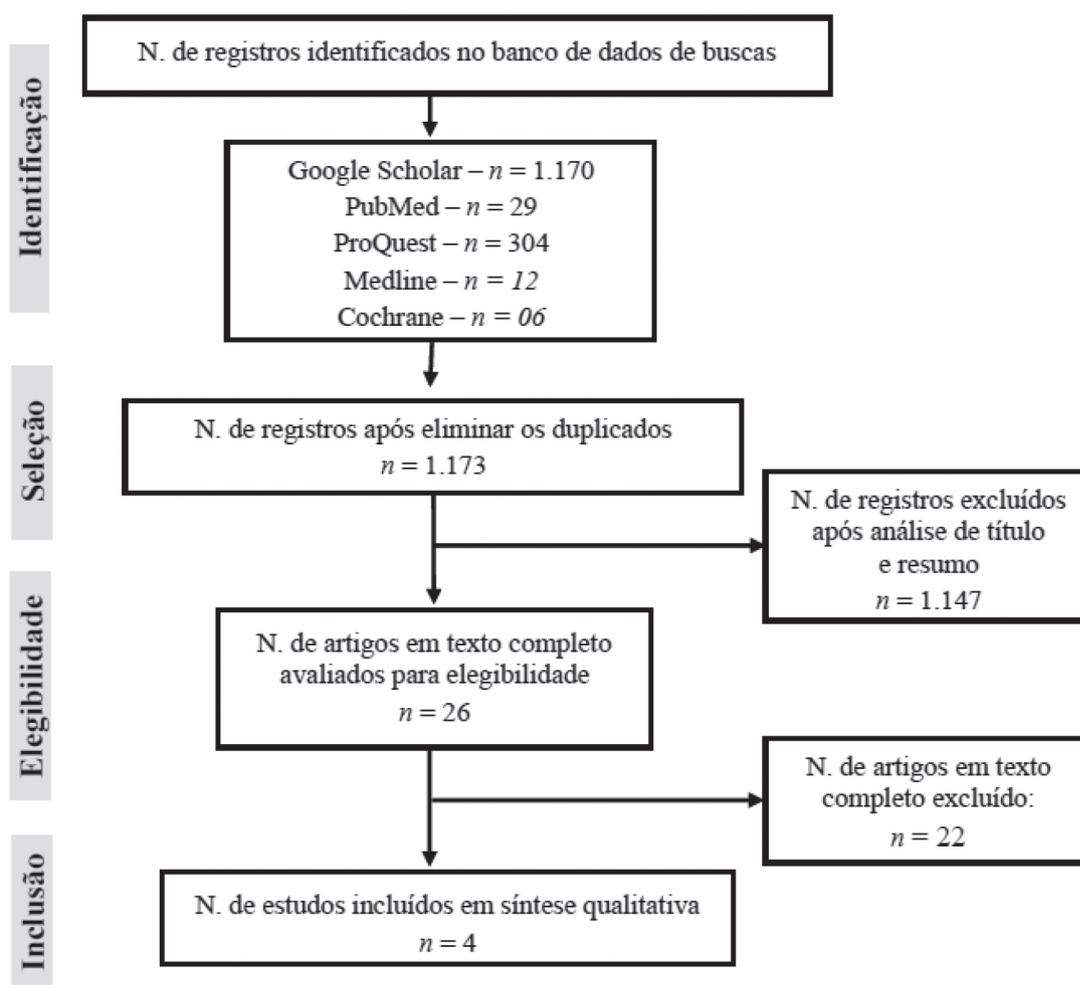
Foram usadas como palavras-chave os termos: *Parkinson’s Disease* (Doença de Parkinson, Enfermedad de Parkinson), *exenatide*, *Exendin-4*, *GLP-1*, *Agonist*, *Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists* (Agonista do Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1, Agonista del receptor del péptido similar al glucagón-1 Exendina-4). Durante a busca houve o cruzamento dessas palavras com a Doença de Parkinson.

Foram considerados como critérios de inclusão apenas ensaios clínicos aleatorizados dos últimos 10 anos que avaliaram a eficácia terapêutica do composto *exenatide* em pacientes com a DP. Os artigos que obedeceram aos critérios de inclusão foram analisados independentemente por dois revisores, que os classificaram como “incluído”, “excluído” ou “duvidoso”. Nos casos em que houve divergência, os revisores discutiram até a obtenção de um consenso quanto à classificação. Os artigos que foram excluídos eram artigos de revisões bibliográficas e sistemáticas, estudos que não se adaptaram ao tema proposto, ensaios não clínicos, estudos que não possuíam o resumo ou texto completo ou que não apresentaram grupo controle ou utilizaram um grupo controle com uma população sem a DP (Figura 1).

RESULTADOS

A pesquisa inicial nas bases de dados identificou um total de 1.521 registros nas bases de dados *Medline* 12, *Pubmed* 29, *Cochrane* 06, *ProQuest* 304 e 1.170 *Google Scholar*, sendo que 1.173 artigos foram excluídos por duplicidade. Após as análises por título e resumo restaram 26 artigos completos os quais foram avaliados para a elegibilidade, restando 26 artigos que foram lidos na íntegra. Posteriormente 4 artigos foram incluídos e utilizados para a construção do artigo (Figura 1) conforme descrito na “Tabela 1”.

Figura 1 – Resumo da estratégia de pesquisa.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos conforme desenho do estudo, materiais/métodos e principais resultados.

a. Aviles-Olmos et al. ²⁵ (2013)	
Desenho do estudo	Estudo randomizado, simples-cego, controlado, de grupos paralelos.
Participantes	<p>Quantidade: 45 participantes randomizados; 44 incluídos na análise após uma desistência;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>exenatide</i>: 20 participantes; 15 homens (75%), 5 mulheres (25%); • Grupo controle: 24 participantes; 20 homens (83%), 4 mulheres (17%). <p>Idade em anos (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>exenatide</i>: 61,4 anos; • Grupo controle: 59,4 anos. <p>Gravidade da DP, n° (%): (Escala Hoehn e Yahr, estágio 2 e 2,5).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>exenatide</i>: 14 estágio-2 (70%), 6 estágio-2,5 (30%); • Grupo controle: 16 estágio-2 (67%), 8 estágio-2,5 (33%). <p>Duração dos sintomas em anos (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo <i>exenatide</i>: 9,6 anos; • Grupo controle: 11,0 anos.
Intervenções	<p>Avaliação das condições motoras e não-motoras de participantes com DP submetidos à autoaplicação de caneta injetora de <i>exenatide</i> (Byetta®) e tratamento convencional por 12 meses, seguido por período <i>washout</i> de 2 meses, em comparação ao grupo de participantes submetido apenas a tratamento convencional de DP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5µg de <i>exenatide</i> (Byetta® 5µg), auto-administrado duas vezes ao dia durante 1 mês; • 10µg de <i>exenatide</i> (Byetta® 10µg), auto-administrado duas vezes ao dia nos 11 meses seguintes.

Escalas e medidas	Principais escalas de avaliação motora: • <i>Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale – part 3 (MDS-UPDRS)</i> .
Resultados	Escala: MDS-UPDRS parte 3 (sem medicação) Período: Linha de Base • Grupo <i>exenatide</i> : 31,0 pontos; • Grupo controle: 34,0 pontos. Período: 12 meses • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 2,7 pontos; • Grupo controle: declínio médio de 2,2 pontos. Período: 14 meses • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 1,7 pontos; • Grupo controle: declínio médio de 2,8 pontos. Escala: MDS-UPDRS parte 3 (com medicação) Período: Linha de Base • Grupo <i>exenatide</i> : 23,5 pontos; • Grupo controle: 25,3 pontos. Período: 12 meses • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 2,7 pontos; • Grupo controle: declínio médio de 3,6 pontos. Período: 14 meses • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 2,8 pontos; • Grupo controle: declínio médio de 7,0 pontos.
b. Aviles-Olmos et al.²⁶ (2014) (continuação de Aviles-Olmos²⁵)	
Desenho do estudo	Estudo randomizado, simples-cego, controlado, de grupos paralelos.
Participantes	Quantidade: 45 participantes randomizados; 44 incluídos na análise após uma desistência; • Grupo <i>exenatide</i> : 20 participantes; 15 homens (75%), 5 mulheres (25%); • Grupo controle: 24 participantes; 20 homens (83%), 4 mulheres (17%). Idade em anos (média): • Grupo <i>exenatide</i> : 61,4 anos; • Grupo controle: 59,4 anos. Gravidade da DP, n° (%): (Escala Hoehn e Yahr, estágio 2 e 2,5). • Grupo <i>exenatide</i> : 14 estágio-2 (70%), 6 estágio-2,5 (30%); • Grupo controle: 16 estágio-2 (67%), 8 estágio-2,5 (33%). Duração dos sintomas em anos (média): • Grupo <i>exenatide</i> : 9,6 anos; • Grupo controle: 11,0 anos.
Intervenções	Avaliação das condições motoras e não-motoras de participantes com DP submetidos à autoaplicação de caneta injetora de <i>exenatide</i> (Byetta®) e tratamento convencional por 12 meses em estudo anterior Aviles-Olmos et al. ²⁵ (2013), após o período de 24 meses do início deste estudo, ou 12 meses após cessação do uso de <i>exenatide</i> , em comparação ao grupo de participantes submetido apenas a tratamento convencional de DP.
Escalas e medidas	Principais escalas de avaliação motora: • <i>Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale – part 3 (MDS-UPDRS)</i> .
Resultados	Escala: MDS-UPDRS parte 3 (sem medicação) Período: 24 meses. • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 1,1 pontos; • Grupo controle: declínio médio de 4,6 pontos. Escala: MDS-UPDRS parte 3 (com medicação) Período: 24 meses. • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 0,9 pontos; • Grupo controle: declínio médio de 7,8 pontos.
c. Athauda²⁷	
Desenho do estudo	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos.
Participantes	Quantidade/Sexo: 62 participantes randomizados; 60 incluídos na análise após 2 participantes retirados; • Grupo <i>exenatide</i> : 31 participantes; 22 homens (71%), 9 mulheres (29%); • Grupo placebo: 29 participantes; 22 homens (76%), 7 mulheres (24%). Idade em anos (média): • Grupo <i>exenatide</i> : 61,6 anos; • Grupo placebo: 57,8 anos. Gravidade da DP, n° (%): (Escala Hoehn e Yahr, estágio 1,0 a 2,0 e 2,5). • Grupo <i>exenatide</i> : 29 estágio-1,0 a 2,0 (94%), 2 estágio-2,5 (6%); • Grupo placebo: 29 estágio-1,0 a 2,0 (100%), 0 estágio-2,5 (0%). Duração do diagnóstico em anos (média): • Grupo <i>exenatide</i> : 6,4 anos; • Grupo placebo: 6,4 anos.
Intervenções	Avaliação das condições motoras e não-motoras após autoadministração subcutânea de <i>exenatide</i> durante 48 semanas, seguido por período de <i>washout</i> de 12 semanas (60 semanas de estudo). Grupo <i>exenatide</i>: 2µg de <i>exenatide</i> (Byetta® 2µg), autoadministrado uma vez por semana durante 48 semanas + tratamento convencional de DP; Grupo controle: placebo autoadministrado por via subcutânea uma vez por semana durante 48 semanas + tratamento convencional de DP.

Escalas e medidas	Principais escalas de avaliação motora: • <i>Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale – part 3 (MDS-UPDRS)</i> .
Resultados	Escala: MDS-UPDRS parte 3 (sem medicação) Período: Linha de Base • Grupo <i>exenatide</i> : 32,8 pontos; • Grupo controle: 27,1 pontos. Período: 48 semanas. • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 2,3 pontos; • Grupo placebo: declínio médio de 1,7 pontos. Período: 60 semanas. • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 1,0 ponto; • Grupo placebo: declínio médio de 2,1 pontos. Escala: MDS-UPDRS parte 3 (com medicação) Período: Linha de Base • Grupo <i>exenatide</i> : 19,4 pontos; • Grupo placebo: 14,4 pontos. Período: 48 semanas. • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 1,1 pontos; • Grupo placebo: declínio médio de 1,3 pontos. Período: 60 semanas. • Grupo <i>exenatide</i> : melhora média de 0,5 pontos; • Grupo placebo: declínio médio de 0,1 pontos.
d. Athauda(28) (continuação de Athauda²⁷)	
Desenho do estudo	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos.
Participantes	Quantidade/Sexo: 62 participantes randomizados; 60 incluídos na análise após 2 participantes retirados; • Grupo <i>exenatide</i> : 31 participantes; 22 homens (71%), 9 mulheres (29%); • Grupo placebo: 29 participantes; 22 homens (76%), 7 mulheres (24%). Idade em anos (média): • Grupo <i>exenatide</i> : 61,6 anos; • Grupo placebo: 57,8 anos. Gravidade da DP, n° (%): (Escala Hoehn e Yahr, estágio 1,0 a 2,0 e 2,5). • Grupo <i>exenatide</i> : 29 estágio-1,0 a 2,0 (94%), 2 estágio-2,5 (6%); • Grupo placebo: 29 estágio-1,0 a 2,0 (100%), 0 estágio-2,5 (0%). Duração do diagnóstico em anos (média): • Grupo <i>exenatide</i> : 6,4 anos; • Grupo placebo: 6,4 anos.
Intervenções	Amostras de soro contendo vesículas extracelulares séricas, incluindo exossomos de origem neurocelular, foram extraídas, precipitadas e enriquecidas, e as proteínas de interesse foram avaliadas usando ensaios de eletroquimioluminescência com objetivo de avaliar os níveis de sinalização de insulina cerebral de participantes com a DP submetidos a autoaplicação de <i>exenatide</i> 2µg (Byetta® 2µg) uma vez por semana por 48 semanas em estudo anterior Athauda et al. ²⁷ (2017), em comparação a amostras de soro de grupo controle de participantes submetido a autoaplicação de placebo.
Escalas e medidas	Método de avaliação de biomarcadores: • ECLIA – Método de Eletroquimioluminescência (UA, unidades de absorbância a 450nm);
Resultados	CONCENTRAÇÃO DE BIOMARCADORES (UA); [DIFERENÇA]: • IRS-1 p-Tyr (IRS-1 fosforilado no resíduo de tirosina) 48 sem: <i>exenatide</i> (5,20 UA); placebo (4,93 UA); [0,27] 60 sem: <i>exenatide</i> (5,14 UA); placebo (4,91 UA); [0,23] • IRS-1 p-S616 (IRS-1 fosforilado no resíduo de serina 616) 48 sem: <i>exenatide</i> (7,62 UA); placebo (7,40 UA); [0,22] 60 sem: <i>exenatide</i> (7,34 UA); placebo (7,28 UA); [0,06] • IRS-1 p-S312 (IRS-1 fosforilado no resíduo de serina 312) 48 sem: <i>exenatide</i> (8,90 UA); placebo (8,64 UA); [0,26] 60 sem: <i>exenatide</i> (8,64 UA); placebo (8,63 UA); [0,01] • t-Akt (Proteína Quinase B – total) 48 sem: <i>exenatide</i> (3,02 U/mL); placebo (2,67 U/mL); [0,35] 60 sem: <i>exenatide</i> (2,79 U/mL); placebo (2,60 U/mL); [0,19] • p-Akt S473 (Akt fosforilada no resíduo de serina 473) 48 sem: <i>exenatide</i> (1,49 U/mL); placebo (1,31 U/mL); [0,18] 60 sem: <i>exenatide</i> (1,39 U/mL); placebo (1,24 U/mL); [0,15] • t-mTOR – (<i>Mechanistic Target Of Rapamycin</i> – total) 48 sem: <i>exenatide</i> (5,94 UA); placebo (5,77 UA); [0,17] 60 sem: <i>exenatide</i> (5,86 UA); placebo (5,85 UA); [0,01] • p-mTOR S2448 (mTOR fosforilado no resíduo de serina 2448) 48 sem: <i>exenatide</i> (2,87 UA); placebo (2,65 UA); [0,22] 60 sem: <i>exenatide</i> (2,73 UA); placebo (2,60 UA); [0,13] BIOMARCADORES SEM EXPRESSÃO SIGNIFICATIVA: t-GSK-3β (<i>Glycogen Synthase Kinase 3β</i> – total); p-GSK-3β S9 (<i>GSK-3β</i> fosforilado no resíduo de serina 9); t-p38 MAPK (<i>p38 Mitogen-Activated Protein Kinase</i> – total); p-p38 MAPK (<i>p38 MAPK</i> – fosforilada); t-Erk1/2 (<i>Extracellular Signal-Related Kinase</i> – total); p-Erk1/2 (<i>Extracellular Signal-Related Kinase</i> – fosforilada); t-JNK (<i>C-Jun N-Terminal Kinase</i> – total); p-JNK (<i>C-Jun N-Terminal Kinase</i> – fosforilada).

Fonte: Elaborado pelos autores; com base em ABNT (2018, p. 4).

A análise percorreu seguindo uma ordem cronológica de publicação dos estudos, sendo que as duas primeiras pesquisas^{25,26} corresponderam um ensaio clínico randomizado, simples-cego, de grupos paralelos realizado com um total de 44 participantes com a DP e uma análise secundária da condição dos participantes 12 meses depois.

Os últimos dois estudos^{27,28} corresponderam a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo com um total de 60 participantes com DP e uma avaliação da atividade da insulina cerebral nas vias de sinalização da proteína Akt utilizando amostras de soro contendo exossomos de origem neurocelular desses mesmos participantes respectivamente.

No estudo realizado por Aviles-Olmos *et al.*²⁵ (2013), 20 participantes foram designados para o grupo *exenatide*, submetidos a tratamento por 12 meses e 24 participantes designados para o grupo controle, tratados apenas com medicação convencional para a DP. Um total de 14 dos 44 participantes estavam com a DP em estágio 2,5 de gravidade pela escala de *Hoehn e Yahr*, sendo 6 participantes do grupo *exenatide* e 8 do grupo controle, os demais participantes apresentavam gravidade de DP em estágio 2,0.

Aviles-Olmos *et al.*²⁵ (2013) demonstraram vantagens na avaliação das medidas motoras desempenhadas pelo grupo *exenatide* quando comparado ao grupo de participantes submetidos apenas ao tratamento convencional de DP. Aos 6 meses de tratamento com *exenatide*, o estudo demonstrou uma evolução no score da escala MDS-UPDRS parte 3 “sem medicação”, constatou-se que o grupo *exenatide* que inicialmente apresentava vantagem de 3,0 pontos passou a ter 9,2 pontos de vantagem sobre o grupo controle. Em 12 meses os participantes alocados no grupo *exenatide* obtiveram uma melhora média de 2,7 pontos, enquanto o grupo controle apresentou declínio médio de 2,2 pontos. Aos 14 meses, após a retirada do *exenatide* pelo período *washout*¹ de 2 meses, as vantagens obtidas pelo grupo tratado com o *exenatide* se mantiveram, evidenciando uma melhora média de 1,7 pontos, enquanto o grupo controle apresentou um declínio médio de 2,8 pontos.

Aviles-Olmos *et al.*²⁶ (2014) realizaram um novo estudo com os mesmos participantes do ensaio ante-

rior, 24 meses após o início do estudo com o agonista do receptor GLP-1. O objetivo deste estudo foi avaliar as funções motoras e não-motoras dos participantes, mesmo após a interrupção de 12 meses do tratamento com composto *exenatide* (Byetta®). Os resultados da avaliação pela escala MDS-UPDRS parte 3 “sem medicação” revelaram melhora de 1,1 pontos para o grupo *exenatide*, enquanto o grupo controle apresentou declínio médio de 4,5 pontos (Gráfico 1-A).

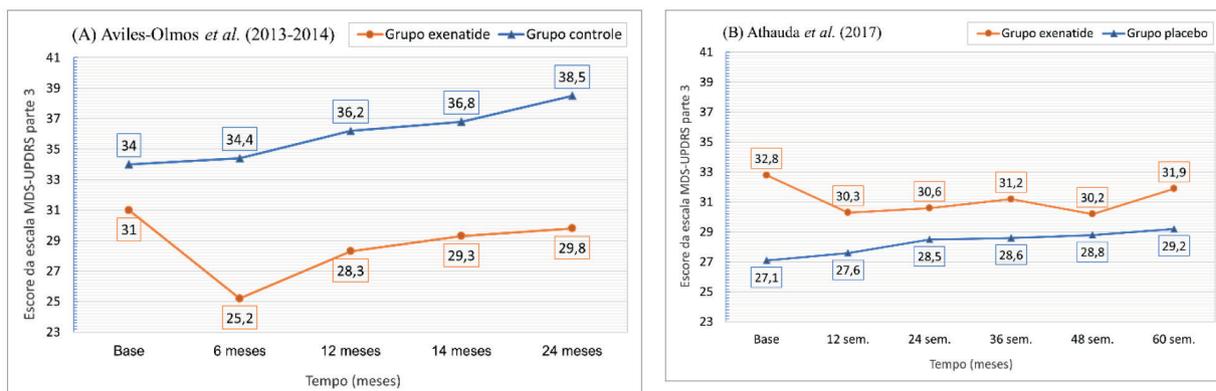
Athauda *et al.*²⁷ (2017), submeteram 60 participantes com a DP em um ensaio randomizado, controlado por placebo pelo período de 48 semanas, incluindo período *washout* de 12 semanas. Em 48 semanas, os resultados da escala MDS-UPDRS parte 3 “sem medicação” apontaram a melhora dos pacientes na média de 2,3 pontos para o grupo *exenatide* e declínio médio de 1,7 pontos para o grupo placebo. Na avaliação de 60 semanas, após período *washout*, a vantagem do grupo *exenatide* reduziu para uma melhora média de 1,0 ponto, os indivíduos do grupo placebo demonstraram um declínio maior de 2,1 pontos (Gráfico 1-B).

Por outro lado, Aviles-Olmos *et al.*²⁵ (2013) demonstraram no período de 12 meses, pela escala MDS-UPDRS parte 3 “com medicação”, uma melhora média de 2,7 pontos na avaliação motora do grupo *exenatide* e um declínio médio de 3,6 pontos do grupo controle. Aos 14 meses, após o período *washout*, a melhora no grupo *exenatide* se manteve em 2,7 pontos, enquanto no grupo controle ocorreu declínio de 7,0 pontos. Aviles-Olmos *et al.*²⁶ (2014) demonstraram, a partir da mesma escala e com os participantes em estado “com medicação”, que aos 24 meses o grupo *exenatide* manteve uma melhora média de 0,9 pontos, enquanto o grupo controle apresentou um declínio médio significativo de 7,8 pontos (Gráfico 2-A).

Athauda *et al.*²⁷ (2017) demonstraram no período de 48 semanas, pela escala MDS-UPDRS parte 3 “com medicação”, uma melhora média de 1,1 pontos no grupo *exenatide* e um declínio médio de 1,3 pontos no grupo placebo. Em 60 semanas, após período *washout*, os resultados apontaram uma melhora média de 0,5 pontos no grupo *exenatide*, já para o grupo placebo houve declínio de 0,1 pontos (Gráfico 2-B).

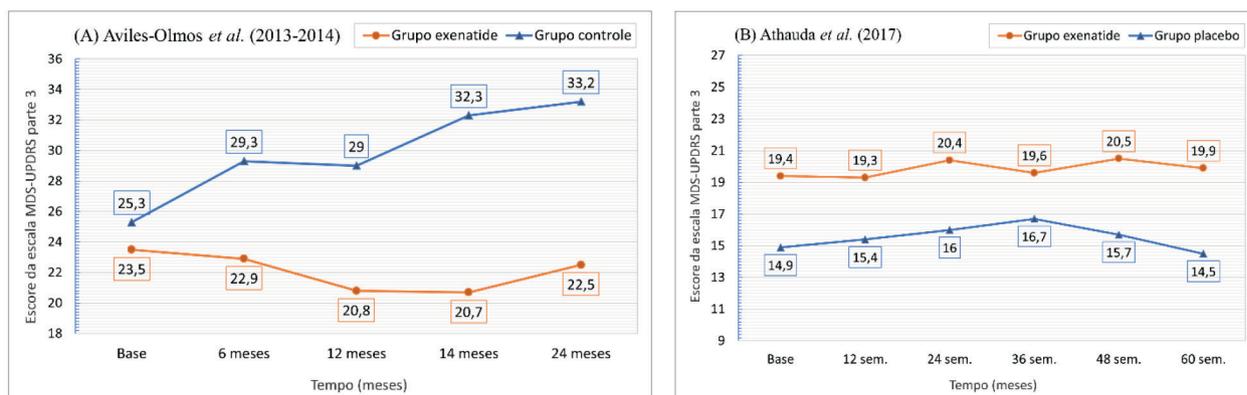
1 Período *washout*: Num ensaio clínico, refere-se a uma pausa no tratamento em curso. É frequentemente utilizado em ensaios nos quais é definido um período necessário para que o organismo dos participantes elimine todo o medicamento e os seus metabólitos ativos.

Gráfico 1: Escala MDS-UPDRS parte 3 “sem medicação”: (A) Análise da função motora do grupo *exenatide* comparado ao grupo de tratamento convencional nos estudos de Aviles-Olmos^{25,26}. (B) Análise da função motora do grupo *exenatide* comparado ao grupo placebo no estudo de Athauda²⁷.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Gráfico 2- Escala MDS-UPDRS parte 3 “com medicação”: (A) Análise da função motora do grupo *exenatide* comparado ao grupo de tratamento convencional nos estudos de Aviles-Olmos^{25,26}; (B) Análise da função motora do grupo *exenatide* comparado ao grupo placebo no estudo de Athauda²⁷.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Athauda et al.²⁸ (2019) avaliaram o aumento da sinalização de insulina cerebral e das vias de sinalização da Proteína Quinase B (*Protein Kinase B* – Akt) em 60 participantes do estudo Exenatide-DP. Foi possível verificar que o grupo tratado com *exenatide* apresentou maior quantidade de proteínas importantes para cascata de sinalização de insulina em exossomos de origem neural em comparação com o grupo placebo.

Em 48 semanas o grupo exenatide apresentou aumento significativo na expressão das seguintes proteínas, quando comparado com o grupo placebo: IRS-1 p-Tyr (0,27 UA de vantagem), IRS-1 p-S61 (0,22 UA de vantagem), IRS-1 p-S312 (0,26 UA de vantagem), t-Akt (0,35 U/mL de vantagem), p-Akt S473 (0,18 U/mL de vantagem), t-mTOR (0,17 UA de vantagem) e p-mTOR S2448 (0,22 UA de vantagem). Em 60 semanas, após período washout, o grupo exenatide continuou apresentando vantagens sobre o grupo placebo na expressão das proteínas: IRS-1 p-Tyr (0,23 UA de vantagem), t-Akt (0,19 U/mL de vantagem), p-Akt S473 (0,15 U/mL de vantagem), e p-mTOR S2448 (0,13 UA de vantagem), porém, as diferenças na

expressão das proteínas IRS-1 p-S61, IRS-1 p-S312 e t-mTOR desapareceram neste mesmo período. O estudo não evidenciou alterações significativas na quantificação das proteínas t-GSK-3 β , p-GSK-3 β S9, t-p38 MAPK, p-p38 MAPK, Erk1/2, e JNK entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Os venenos animais são uma fonte valiosa e quase inesgotável de moléculas bioativas, algumas das quais têm encontrado uso como ferramentas farmacológicas, terapêuticas humanas e bioinseticidas²⁹. Diante disso, os efeitos farmacológicos do composto Exendin-4, isolado da glândula salivar do lagarto “*Heloderma suspectum*”, em modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* da DP demonstrou possuir uma atividade terapêutica promissora para o tratamento da doença.

Fineman et al.³⁰ (2004) ressalta que uma administração progressiva de *exenatide* está associada a reduções nos índices de náuseas e efeitos colaterais nos pacientes e, nesse sentido, o estudo de Aviles-Olmos et al.²⁵ (2013)

iniciou com os participantes realizando autoadministração com caneta injetora de *exenatide* 5µg (Byetta® 5µg) duas vezes ao dia durante o primeiro mês, posteriormente os participantes passaram a autoadministrar *exenatide* 10µg (Byetta® 10µg) durante os 11 meses seguintes (Tabela 1).

Em comparação, no ensaio proposto por Athauda et al.²⁷ (2017), 31 participantes compuseram o grupo *exenatide* e 29 participantes integraram o grupo placebo. Apenas 2 dos 60 participantes estavam com a DP em estágio 2,5 de gravidade pela escala de *Hoehn e Yahr*, ambos do grupo *exenatide*, os demais participantes apresentavam gravidade de DP entre os estágios 1,0 e 2,0 (Tabela 1). A dose de *exenatide* 2µg por semana administrada pelos participantes no ensaio proposto por Athauda et al.²⁷ (2017) também foi consideravelmente menor, em comparação com a dose usada pelos participantes do estudo de Aviles-Olmos et al.²⁵ (2013), podendo a diferença na dosagem estar diretamente relacionada com disparidades encontradas nos valores da escala de avaliação motora nos dois ensaios clínicos avaliados nesta revisão.

A Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson da Sociedade de Distúrbios do Movimento (*Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MDS-UPDRS*) é o instrumento mais utilizado para avaliar os sintomas motores da DP. A escala se subdivide em 4 etapas que avaliam diferentes aspectos da doença. A parte 3 da escala analisa a função motora do paciente e consiste em 14 testes motores e 27 avaliações que marcam de 0 a 4 pontos cada, podendo o paciente alcançar o máximo de 108 pontos⁷. Quanto maior for o prejuízo motor do paciente avaliado, maior será seu escore na escala.

A função motora de participantes com a DP em uso de *exenatide* foi avaliada pela escala MDS-UPDRS parte 3 nos ensaios clínicos propostos por Aviles-Olmos et al.²⁵ (2013) e Athauda et al.²⁷ (2017). Em ambos os estudos foi possível observar resultados relevantes na avaliação da função motora dos participantes submetidos ao uso de *exenatide* que fazem contraste com a avaliação dos grupos controle de cada ensaio, possibilitando uma análise comparativa dos resultados demonstrados nos respectivos estudos. É importante ressaltar que antes de cada visita para realização dos testes, as medicações correspondentes ao tratamento convencional de DP eram suspensas durante o período da noite e, no dia seguinte pela manhã, a avaliação da função motora dos participantes era realizada em um estado “sem medicação”, ou seja, os participantes já não estavam mais sob efeito das medicações convencionais de DP.

A partir dos resultados do estudo de Aviles-Olmos et al.²⁵ (2013) com os pacientes em estado “sem medicação”, foi observado uma preservação da função motora do grupo *exenatide*, sugerindo que o agonista de GLP-1 possa estar promovendo redução do avanço progressivo da DP por meio de ação neuroprotetora, mas, uma vez

que o grupo controle foi submetido apenas ao tratamento convencional e sem uso de placebo, não deve ser descartado o risco de efeito placebo no estudo.

Posteriormente a esse estudo e para tentar contornar o problema da ausência de controle por placebo, Aviles-Olmos et al.²⁶ (2014), demonstraram em uma última avaliação, aos 24 meses, que o grupo *exenatide* apresentou melhora na função motora, à medida que os pacientes do grupo controle apresentaram um considerável prejuízo motor, indicando uma ação prolongada do *exenatide* como apontado pelo Gráfico 1-A.

Em comparação Athauda et al.²⁷ (2017), em seu estudo controlado por placebo, também demonstraram resultados importantes na avaliação da função motora pela mesma escala de avaliação, demonstrando vantagens consideráveis a favor do grupo *exenatide* em comparação com o grupo placebo, mesmo com uma dose inferior de *exenatide* de apenas 2µg por semana, o que corroborou com os resultados de Aviles-Olmos et al.^{25,26} (2013; 2014), reforçando a hipótese de que o composto estudado possa estar promovendo redução da depleção neuronal nos pacientes avaliados e, por consequência, melhora na função motora de pacientes com a DP. Além disso, a melhora na pontuação dos participantes tratados com *exenatide* durante o período *washout* foi menor no estudo de Athauda et al.²⁷ (2017) sugerindo que o efeito modificador da DP descrito por Aviles-Olmos et al.²⁶ (2014) dependente de maiores exposições dos pacientes ao *exenatide*.

Nos estudos realizado por Aviles-Olmos et al.²⁵ (2013) e Athauda et al.²⁷ (2017) foram utilizadas a mesma escala de avaliação motora MDS-UPDRS parte 3 para avaliar a função motora dos participantes em estado “com medicação”, ou seja, quando esses estavam com os distúrbios motores mais controlados devido aos efeitos das medicações convencionais de DP. A avaliação realizada por Aviles-Olmos et al.²⁵ (2013) demonstraram uma preservação e melhora das funções motoras observadas nos pacientes do grupo *exenatide*, sugerindo que o agonista de GLP-1 possa estar promovendo uma manutenção do tecido nervoso, aumentando a vida útil dos neurônios pela regulação da sinalização de insulina cerebral e consequentemente reduzindo a depleção neuronal. Complementar a isto, Aviles-Olmos et al.²⁶ (2014) observaram que os participantes do grupo *exenatide* continuaram demonstrando resultados superiores na avaliação da função motora, mesmo após 12 meses do fim do tratamento com *exenatide* (Gráfico 2-A).

Por outro lado, a avaliação motora no estudo de Athauda et al.²⁷ (2017), pela mesma escala e com os participantes em estado “com medicação”, não demonstrou resultados relevantes em relação ao comportamento motor. Contudo, a pequena preservação das funções motoras no grupo *exenatide* aponta um potencial efeito benéfico do composto sobre a DP.

Descobertas recentes sugerem que os prejuízos da via de sinalização de insulina cerebral possam ter relação

direta com os mecanismos patológicos da DP^{31,32}. Com a finalidade de consolidar os resultados demonstrados por Athauda et al.²⁷ (2017), ensaios clínicos utilizaram exossomos de origem neural como potenciais biomarcadores para avaliar o aumento da sinalização de insulina cerebral e da atividade nas vias de sinalização da proteína Akt em participantes do estudo *Exenatide-DP*²⁸.

O estudo em questão buscou analisar e comparar a expressão de proteínas essenciais da cascata de sinalização de insulina dos participantes do grupo *exenatide* com o grupo placebo utilizando método de extração de vesículas extracelulares séricas neurais, por meio de ensaios de eletroquimioluminescência. Os resultados desse estudo indicaram que houve um aumento da fosforilação e ativação de substratos do receptor de insulina 1 (IRS-1) nos pacientes tratados com *exenatide* quando comparado a pacientes tratados com placebo. Os pacientes do grupo *exenatide* também demonstraram aumento na expressão da Akt Athauda et al.²⁸ (2019) associou a melhora da avaliação motora dos participantes tratados com *exenatide* na escala MDS-UPDRS parte 3 “sem medicação” ao aumento da expressão da proteína mTOR, como demonstrado na Tabela 1. As evidências encontradas pelos autores sugerem que o composto em estudo apresentou um potencial terapêutico na regulação da sinalização de insulina em cérebros de pacientes com DP corroborando com os resultados das análises anteriores.

Dessa forma, a capacidade do *exenatide* de promover a neuroproteção também é defendida por ensaios pré-clínicos, sugerindo que o mesmo composto possa afetar diversos mecanismos patológicos cruciais envolvidos na DP³³. As possíveis ações de neuroproteção podem estar envolvidas em diversos mecanismos como: a ação inibidora sobre a inflamação^{34,35}, efeitos neurotróficos³⁶ estimulação da neurogênese³⁷, promoção da biogênese mitocondrial³⁸, por último, a restauração da sinalização neuronal da insulina³³. Corroborando com esses dados, Sharma, Jalewa, Hölscher³⁹ (2014) coletaram em seu estudo, dados que apontam para possíveis efeitos citoprotetores associados ao uso de análogos do GLP-1 o que sugere a ativação do receptor GLP-1R na viabilização de uma série de efeitos de manutenção intracelular e no aumento dos níveis de proteínas importantes para a cascata de sinalização de insulina. Esses eventos desencadeiam a sobrevivência celular, inibição da apoptose por meio do aumento da expressão de proteínas importantes como a Akt, regulação da tradução e transcrição em resposta ao estresse oxidativo, ativação dos canais de Ca²⁺, promoção de crescimento celular, crescimento de sinapses, reparo e regeneração celular.

Diante disso, os agonistas dos receptores GLP-1R, Exendin-4 e o seu análogo sintético *exenatide* tornaram-se ferramentas farmacológicas importantes para o tratamento da DMT2 e, como sugerido nesse estudo, o composto exerceu um efeito terapêutico mais prolongado com melhora nas funções motoras em todos os pacientes participantes com DP submetidos ao uso do

exenatide.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática revelou estudos recentes sobre uma nova abordagem terapêutica e promissora oriunda da peçonha de animais para o tratamento e parada da progressão da DP.

Com base nos estudos analisados, demonstrou-se que os pacientes submetidos ao uso do *exenatide* apresentaram alterações positivas tanto na avaliação da função motora pela escala MDS-UPDRS parte 3, quanto na quantificação das proteínas envolvidas no processo da cascata de sinalização de insulina.

Portanto, as comprovações obtidas nos ensaios clínicos apontaram para uma melhora da coordenação motora de todos os pacientes submetidos às doses de maior concentração, e em contrapartida as menores doses administradas não obtiveram a mesma eficácia. Durante o período *washout* observou-se que os pacientes ainda apresentavam uma melhora o que sugere a continuidade da ação terapêutica.

Após a exposição dos fatos apresentados pelas análises, evidencia-se a importância da realização de estudos mais aprofundados e com pacientes participantes de diferentes níveis de gravidade da DP, de acordo com a Escala *Hoehn e Yahr*, com o objetivo de verificar o grau de eficácia do composto na melhora do comportamento motor e consequentemente na neuroproteção.

REFERÊNCIAS

1. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. Clin Geriatr Med. 2020 Feb;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002
2. Narayanan DJ, Tamilanban DT, Manimaran DV, Chitra DV. Parkinson's Disease- Etiology, Clinical Features, And Its Therapy: A Review [Internet]. 2022. [citado em 2022 Dec 10]. Disponível em: <https://journalppw.com/index.php/jpsp/article/view/6381>
3. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. J Park Dis. 2015 Oct;5(4):681-97. doi: 10.3233/JPD-150685
4. Fare CM, Shorter J. (Dis)Solving the problem of aberrant protein states. Dis Model Mech. 2021 may;14(5):dmm048983. doi: 10.1242/dmm.048983
5. Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. Neurol Clin. 2013 Ago;31(3):S1-16.
6. Goulart F, Pereira LX. Uso de escalas para avaliação da doença de Parkinson em fisioterapia. doi: 10.1016/j.ncl.2013.04.013
7. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results: MDS-UPDRS: Clinimetric Assessment. Mov Disord. 2008 Nov;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340
8. Cheong JLY, De Pablo-Fernandez E, Foltynie T, Noyce AJ. The Association Between Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease.

J Park Dis. 2020 Jul;10(3):775-89. doi: 10.3233/JPD-191900

9. Dunn L, Allen GF, Mamais A, Ling H, Li A, Duberley KE, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014 May;35(5):1111-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.001>

10. Wu Y, Cao X bing, Zeng W qi, Zhai H, Zhang X qian, Yang X man, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Alleviates Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease and the Related Mechanisms: A Mini-Review. *Front Neurol*. 2021;12:758345. doi: 10.3389/fneur.2021.758345

11. Buck K, Ferger B. L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a drug discovery perspective. *Drug Discov Today*. 2010 Oct;15(19-20):867-75. doi: 10.1016/j.drudis.2010.08.014

12. Kuoppamäki M, Leinonen M, Poewe W. Efficacy and safety of entacapone in levodopa/carbidopa versus levodopa/benserazide treated Parkinson's disease patients with wearing-off. *J Neural Transm*. 2015 Dec;122(12):1709-14. doi: 10.1007/s00702-015-1449-6

13. Hauser RA, Heritier S, Rowse GJ, Hewitt LA, Isaacson SH. Droxidopa and Reduced Falls in a Trial of Parkinson Disease Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Clin Neuropharmacol*. 2016 Set;39(5):220-6. doi: 10.1097/WNF.0000000000000168

14. Weisel-Eichler A, Libersat F. Venom effects on monoaminergic systems. *J Comp Physiol A [Internet]*. 2004 Set [citado 2023 Jan 3];190(9). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00359-004-0526-3>. doi: 10.1007/s00359-004-0526-3

15. De Oliveira Amaral H, Monge-Fuentes V, Biolchi Mayer A, Alves Campos GA, Soares Lopes K, Camargo LC, et al. Animal venoms: therapeutic tools for tackling Parkinson's disease. *Drug Discov Today*. 2019 Nov;24(11):2202-11. doi: 10.1186/s40409-015-0031-x

16. Silva J, Monge-Fuentes V, Gomes F, Lopes K, Anjos L, Campos G, et al. Pharmacological Alternatives for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Wasp and Bee Venoms and Their Components as New Neuroactive Tools. *Toxins*. 2015 Ago;7(8):3179-209. doi:10.3390/toxins7083179

17. Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of Exenatide as a Diabetes Therapeutic. *Curr Diabetes Rev*. 2013 Fev;9(2):161-93. doi: 10.2174/1573399811309020007.

18. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102

19. Athauda D, Foltynie T. Protective effects of the GLP-1 mimetic exendin-4 in Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2018 Jul;136:260-70. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102

20. Kastin AJ, Akerstrom V. Entry of exendin-4 into brain is rapid but may be limited at high doses. *Int J Obes*. 2003 Mar;27(3):313-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0802206

21. Aksoy D, Solmaz V, Çavuşoğlu T, Meral A, Ateş U, Erbaş O. Neuroprotective Effects of Exenatide in a Rotenone-Induced Rat Model of Parkinson's Disease. *Am J Med Sci*. 2017 Sept;354(3):319-24. doi: 10.1016/j.amjms.2017.05.002

22. Pang Y, Lin S, Wright C, Shen J, Carter K, Bhatt A, et al. Intranasal insulin protects against substantia nigra dopaminergic neuronal loss and alleviates motor deficits induced by 6-OHDA in rats. *Neuroscience*. 2016 Mar;318:157-65. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.020

23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

24. Santos CMD, Pimenta CADM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007 Jun;15(3):508-11. doi: 10.1590/s0104-11692007000300023

25. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013 Jun;123(6):2730-6. doi: 10.1172/JCI68295

26. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Kahan J, Ell P, et al. Motor and Cognitive Advantages Persist 12 Months After Exenatide Exposure in Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2014 Jul;4(3):337-44. doi:10.3233/JPD-140364

27. Athauda D, Maclagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K, et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Oct;390(10103):1664-75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31585-4

28. Athauda D, Gulyani S, Karnati HK, Li Y, Tweedie D, Mustapic M, et al. Utility of Neuronal-Derived Exosomes to Examine Molecular Mechanisms That Affect Motor Function in Patients With Parkinson Disease: A Secondary Analysis of the Exenatide-PD Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Apr;76(4):420. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4304

29. Herzig V, Cristofori-Armstrong B, Israel MR, Nixon SA, Vetter I, King GF. Animal toxins — Nature's evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochem Pharmacol*. 2020 Nov;181:114096. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114096

30. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, Kim DD, Baron AD. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide(exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Set;20(5):411-7. doi: 10.1002/dmrr.499.

31. Bosco D, Plastino M, Cristiano D, Colica C, Ermio C, De Bartolo M, et al. Dementia is associated with Insulin Resistance in patients with Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 2012 Apr;315(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.jns.2011.12.008

32. Yang L, Wang H, Liu L, Xie A. The Role of Insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3β Signaling in Parkinson's Disease Dementia. *Front Neurosci*. 2018;12:73. doi.org/10.3389/fnins.2018.00073

33. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today*. 2016 May;21(5):802-18. doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.013

34. Harkavyi A, Abuirmeileh A, Lever R, Kingsbury AE, Biggs CS, Whitton PS. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation reverses key deficits in distinct rodent models of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2008 Dec;5(1):19. doi: 10.1186/1742-2094-5-19

35. Kim YJ, Park HJ, Lee G, Bang OY, Ahn YH, Joe E, et al. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells on dopaminergic neurons through anti-inflammatory action. *Glia*. 2009 Jan;57(1):13-23. doi: 10.1002/glia.20731

36. Perry T, Lahiri DK, Chen D, Zhou J, Shaw KTY, Egan JM, et al. A Novel Neurotrophic Property of Glucagon-Like Peptide 1: A Promoter of Nerve Growth Factor-Mediated Differentiation in PC12

Cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Mar;300(3):958-66. doi: 10.1124/jpet.300.3.958

37. Bertilsson G, Patrone C, Zachrisson O, Andersson A, Dannaeus K, Heidrich J, et al. Peptide hormone exendin-4 stimulates subventricular zone neurogenesis in the adult rodent brain and induces recovery in an animal model of parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 2008 Feb;86(2):326-38. doi: 10.1002/jnr.21483

38. Fan R, Li X, Gu X, Chan JCN, Xu G. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide-induced cell

damage: potential involvement of AKT and mitochondria biogenesis. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Apr;12(9):815-24. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01238.x

39. Sharma MK, Jalewa J, Hölscher C. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide on SH-SY5Y cells exposed to methylglyoxal stress. *J Neurochem.* 2014 Feb;128(3):459-71. doi: 10.1111/jnc.12469. Epub 2013 Oct 28.

Submetido em: 23/01/2023

Aceito em: 11/05/2023