



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Lena Sofia Vieira Trenk

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Mariana Valente e da Dra. Dina Lopes e Monografia intitulada “Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer’s disease: role of insulin signaling and possible emerging therapeutic strategies” sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida da Cruz Ledo referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

Lena Sofia Vieira Trenk

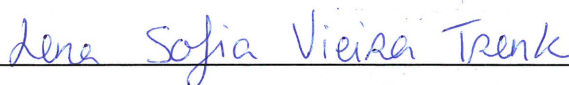
Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Mariana Valente e da Dra. Dina Lopes e Monografia intitulada "Type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's disease: role of insulin signaling and possible emerging therapeutic strategies" sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida da Cruz Ledo referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Lena Sofia Vieira Trenk, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017250486, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's disease: role of insulin signaling and possible emerging therapeutic strategies" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2022.



---

(Lena Sofia Vieira Trenk)

## AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais, pelo amor, presença e apoio incondicionais. Pelos princípios e valores que me inculcaram e por nunca me terem deixado faltar nada. Devo tudo a vocês.*

*Ao meu irmão, por ser o meu maior exemplo.*

*Ao Adriano, por trazer um brilho especial aos últimos 5 anos da minha vida. Por ser o meu porto-seguro e quem mais me faz acreditar em mim.*

*A todos os meus amigos, pela amizade sincera que nos une.*

*À Isabel, Beatriz e Marta, pelos abraços nos momentos difíceis e os sorrisos nos momentos felizes.*

*Levo-vos para a vida!*

*À Leonor, Luísa, Maria's e Bruna's, por terem vivido comigo estes 5 anos. Sem vocês não teria sido a mesma coisa. Começámos, terminámos e seguimos juntas!*

*À minha orientadora, Professora Doutora Ana Margarida da Cruz Ledo, pela disponibilidade, orientação e apoio essenciais na realização deste trabalho final.*

*À Farmácia Avenida das Forças Armadas e ao INFARMED, I.P., pelas oportunidades de aprendizagem que me proporcionaram.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, corpo docente e não docente, por todos os ensinamentos.*

*A todos, o meu sincero obrigada!*

# ÍNDICE

## PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	7
1 INTRODUÇÃO .....	8
2 ANÁLISE SWOT .....	8
2.1 Pontos Fortes.....	8
2.1.1 Equipa Técnica.....	8
2.1.2 Planeamento prévio do Plano de Estágio .....	9
2.1.3 Modernização e inovação de equipamentos e serviços.....	10
2.1.4 Adequação do plano curricular de MICF .....	11
2.2 Pontos Fracos.....	12
2.2.1 Receitas manuais e variedade de regimes de comparticipação complementares .....	12
2.2.2 Dificuldade no aconselhamento de produtos veterinários e dispositivos médicos.....	13
2.3 Oportunidades.....	13
2.3.1 Acesso a Formações internas .....	13
2.3.2 Heterogeneidade dos utentes.....	14
2.4 Ameaças.....	14
2.4.1 Estatuto do medicamento genérico.....	14
2.4.2 Medicamentos esgotados.....	15
3 CASOS PRÁTICOS.....	16
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

## PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	22
1 INTRODUÇÃO .....	23
2 ENQUADRAMENTO - INFARMED, I.P. ....	23
2.1 Direção de Avaliação de Medicamentos.....	24
2.1.1 Unidade de Manutenção no Mercado.....	24
3 ANÁLISE SWOT .....	25
3.1 Pontos Fortes.....	25
3.1.1 Integração e acolhimento inicial .....	25
3.1.2 Tarefas desempenhadas e Competências desenvolvidas .....	25
3.1.3 Confiança nas Capacidades e Autonomia do Estagiário .....	27
3.1.4 Conhecimentos prévios na área de Assuntos Regulamentares do Medicamento .....	27
3.2 Pontos Fracos.....	27
3.2.1 Foco único em processos de Renovação .....	27
3.2.2 Fluxo de trabalho irregular .....	28
3.3 Oportunidades.....	28

3.3.1	Visão interna da autoridade regulamentar .....	28
3.3.2	Reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos .....	29
3.4	Ameaças.....	29
3.4.1	Falta de recursos humanos.....	29
3.4.2	Processos mal submetidos pelos titulares de Autorização de Introdução no Mercado.....	29
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	30
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
6.	ANEXO .....	32

### **PARTE III - MONOGRAFIA**

"Type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's disease: role of insulin signaling and possible emerging therapeutic strategies"

	List of Abbreviations .....	34
	Figure Index .....	36
	Table Index.....	36
	Resumo .....	37
	Abstract .....	38
1	INTRODUCTION.....	39
2	THE ROLE OF INSULIN IN THE BRAIN .....	40
2.1	Overview of Insulin Signaling.....	40
3	THE CROSSTALK BETWEEN TYPE 2 DIABETES <i>MELLITUS</i> AND ALZHEIMER'S DISEASE.....	42
3.1	Involvement of Insulin Signaling in the Development of Alzheimer's disease .....	42
3.1.1	Insulin Resistance and Amyloid- $\beta$ Pathology .....	44
3.1.2	Insulin Resistance and Tau Hyper-Phosphorylation.....	46
3.1.3	Hyperglycemia and Advanced Glycation End Products .....	47
3.1.4	Vascular dysfunction and Neuroinflammation .....	48
4	THERAPEUTIC POTENTIAL OF ANTIDIABETIC DRUGS AGAINST ALZHEIMER'S DISEASE.....	49
4.1	Insulin therapy.....	51
4.2	Metformin .....	52
4.3	Thiazolidinediones.....	53
4.4	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists .....	53
4.5	Dipeptidyl peptidase-4 Inhibitors.....	55
5	CONCLUSIONS .....	55
6	REFERENCES .....	57

# **PARTE I**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA AVENIDA DAS FORÇAS ARMADAS

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

**COE** - Contraceção oral de emergência

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**FC** - Farmácia Comunitária

**FFA** - Farmácia Avenida das Forças Armadas

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MSRM** - Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PNV** - Plano Nacional de Vacinação

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*



# **I INTRODUÇÃO**

O farmacêutico comunitário, além de especialista do medicamento, atua como agente de saúde pública, assumindo uma responsabilidade e preponderância relevante no Sistema Nacional de Saúde. Adjuvante ao ato de dispensa de medicamentos, o farmacêutico tem o dever de aconselhar e acompanhar o plano terapêutico dos utentes, tendo em conta as advertências para interações farmacológicas, reações adversas, contraindicações, seleção de medicamentos adequados às necessidades do utente, assim como a sua utilização correta e racional. Além disso, a Farmácia, enquanto espaço dedicado à saúde, desempenha um papel crucial na promoção da saúde pública e no bem-estar geral da comunidade.

A realização de um estágio curricular, em Farmácia Comunitária (FC), é uma das etapas finais do plano de estudos que constituem o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Esta experiência, representa o culminar de cinco anos de aprendizagem, onde decorre a consolidação e aplicação dos conhecimentos científicos adquiridos. Transversalmente, estabelece ainda o primeiro contacto com a realidade profissional, oferecendo aos futuros profissionais de saúde uma oportunidade para desenvolver novas competências e ferramentas cruciais para o exercício da atividade.

Nesse sentido, concluo esta etapa através da realização do presente relatório, relativo ao estágio curricular, com a duração de quatro meses, na Farmácia Avenida das Forças Armadas (FFA), em Lisboa, sob a atenta orientação da Dra. Mariana Valente. Através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), realizo uma reflexão e análise ponderada, daquilo que considero serem os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças da minha experiência enquanto estagiária.

## **2 ANÁLISE SWOT**

### **2.1 Pontos Fortes**

#### **2.1.1 Equipa Técnica**

Os profissionais de saúde que integram uma equipa técnica, constituem um alicerce valioso no sucesso de uma farmácia. Segundo os utentes, o trato, amabilidade e competência, aquando do serviço de dispensa de medicamentos, são as principais qualidades expectáveis de uma farmácia. Assim sendo, considero imprescindível uma equipa técnica que, além de bem formada e eficiente, transmita confiança, segurança, simpatia e cortesia.

A equipa técnica da FFA, na altura constituída pela Dra. Mariana Valente, Dr. Naimo Nangy, Giovanni Afonseca e Patrícia Rocha, correspondeu a essas expectativas. Trata-se de uma equipa jovem e dinâmica, em que destaco a simpatia, espírito de entreatajuda, competência e profissionalismo. Apesar da equipa técnica ter sofrido algumas alterações durante o período de estágio, senti acompanhamento e apoio constantes, por parte de todos os membros da equipa com quem tive o privilégio de me cruzar.

Uma equipa técnica pequena, constituída por 4 profissionais, demonstrou, por vezes, ser um fator desafiante para a FFA. No entanto, enquanto estagiária, revelou-se um dos principais pontos fortes da minha experiência. Trabalhar com uma equipa pequena, proporcionou um ambiente laboral mais colaborativo, comunicativo e inclusivo, uma vez que contribuiu para que me sentisse verdadeiramente parte integrante da equipa e acima de tudo, valorizada pela mesma. A par com essa responsabilidade, desde muito cedo, foi depositada em mim uma grande confiança e independência durante a execução das minhas funções, o que contribuiu para o desenvolvimento da minha autonomia e desejo de corresponder a todas as expectativas.

Cada experiência é, em parte, determinada pelas pessoas com quem a partilhamos. A equipa da FFA foi uma peça fundamental no decorrer da minha aprendizagem, assim como na construção da minha autoconfiança, não só a nível profissional, mas também pessoal.

### **2.1.2 Planeamento prévio do Plano de Estágio**

O estágio na FFA é suportado por um Plano de Estágio formulado pelo Grupo Marbel (grupo de farmácias da qual a FFA faz parte), tendo como foco garantir uma aprendizagem gradual, coesa e cativante para o estagiário.

O primeiro dia de estágio focou-se no meu "Acolhimento" e no esclarecimento de questões iniciais relacionadas com a "Organização e Gestão da Farmácia". Ao longo deste capítulo, destaco os conhecimentos que adquiri relativamente a noções de contabilidade e aspetos fiscais de uma farmácia, assim como a possibilidade de participar na conferência, processamento e faturação do receituário.

Durante as primeiras 3 semanas de estágio, dediquei-me ao "Aprovisionamento e Armazenamento de Produtos", onde desempenhei funções de *backoffice* relacionadas com a receção e conferência de encomendas, marcação de preços, gestão de reservas, controlo de prazos de validade e realização de encomendas e devoluções. Estas tarefas permitiram-me contactar diretamente com a logística interna da farmácia, tendo desenvolvido estratégias de gestão, aquando da realização de encomendas e análise dos fornecedores. Adicionalmente,

tirei proveito deste período para me dedicar ao estudo e revisão de conhecimentos relacionados com o medicamento, com o propósito de estabelecer a conexão entre os nomes comerciais e os princípios ativos correspondentes, assim com as suas respectivas indicações terapêuticas.

Após dominar as tarefas relacionadas com o *backoffice*, iniciei os módulos "Interação Farmacêutico/Utente/Medicamento", "Dispensa de Medicamentos" e "Aconselhamento e Prestação de outros cuidados de Saúde na Farmácia". Numa primeira fase, assisti aos atendimentos realizados pelos meus colegas, prestando especial atenção ao modo de funcionamento do Sifarma<sup>®</sup> (sistema informático utilizado pela FFA) e interpretação e validação dos diferentes tipos de receituário. Do ponto de vista humano, concentrei-me no modo de comunicação com o utente, questões colocadas e respetivo aconselhamento. Após desenvolver alguma confiança, comecei a participar autonomamente no atendimento, o que foi, para mim, a fase mais desafiante do estágio, mas também a mais enriquecedora. Além de me ser possível interligar, aplicar e aprimorar os conhecimentos que adquiri ao longo da formação académica, o esclarecimento de dúvidas e apoio por parte dos meus colegas, foi fundamental para a aquisição de novos conhecimentos.

A FFA dispõe um conjunto abrangente de serviços diferenciados, como a administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação, dispensa de medicamentos hospitalares, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (pressão arterial, glicémia e colesterol total), consultas de podologia e nutrição, assim como realização de testes rápidos à Covid-19. Entre os serviços nomeados, fui também responsável pela realização de medições de pressão arterial em várias ocasiões. Esta tarefa permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos quanto à técnica de medição da pressão arterial e à interpretação dos resultados, em situações práticas. Adicionalmente, proporcionou-me uma interação mais próxima com os utentes, permitindo-me questionar acerca de possíveis patologias associadas e sensibilizar para a adoção de hábitos e estilos de vida mais saudáveis.

### **2.1.3 Modernização e inovação de equipamentos e serviços**

A FFA destaca-se pela abordagem proativa em relação à modernização e inovação dos seus equipamentos e serviços, procurando proporcionar uma experiência de atendimento de qualidade e à altura das expectativas dos utentes.

A utilização do sistema informático Sifarma<sup>®</sup>, particularmente o Módulo de Atendimento ao Utente, revelou-se uma mais-valia no contexto do atendimento. Este *software*,

além de possibilitar o acesso a informações científicas acerca dos medicamentos, destaca-se pela sua operação intuitiva, permitindo-me uma rápida adaptação e familiarização com o programa e consequentemente contribuindo para uma interação mais eficaz com os utentes.

Em relação aos equipamentos, destaco a utilização do *CashGuard* e de um *Robot* para armazenamento e dispensa de medicamentos. O *CashGuard* otimiza a gestão financeira da farmácia, armazenando o dinheiro físico proveniente das vendas, fornecendo troco automaticamente e registando cada movimento, minimizando assim a ocorrência de erros. Por outro lado, o *robot* apresenta-se como uma solução inovadora que otimiza o espaço físico da farmácia, armazenando um grande volume de medicamentos de forma organizada. Pode também constatar, durante o atendimento, que a cedência dos medicamentos solicitados através do *robot*, confere um caráter eficiente e mais dinâmico ao processo, permitindo-me concentrar mais no utente e potenciando uma interação mais personalizada e empática. Além disso, minimiza o risco de ocorrerem erros na dispensa e facilita a gestão de *stocks* e prazos de validade.

Relativamente aos serviços disponibilizados pela FFA, os utentes recorrem com frequência ao serviço de administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Além disso, destaco também o programa ValorMed, que se concentra nas etapas finais do ciclo de vida do medicamento, em casos de medicamentos fora de uso ou fora prazo de validade. Na farmácia, enquanto estagiária, tive a responsabilidade de informar os utentes sobre a possibilidade de entregar estes resíduos na farmácia, sensibilizando os utentes para a importância de realizar essa contribuição ao nível da preservação do ambiente e proteção da saúde pública. Foi gratificante verificar que os utentes recorriam a este serviço com frequência.

O estágio na FFA permitiu-me ter contacto com uma realidade de FC mais moderna e dinâmica, contribuindo para a minha formação como uma futura farmacêutica mais versátil e alinhada com as exigências atuais.

#### **2.1.4 Adequação do plano curricular de MICF**

Ao longo do meu estágio, pude perceber a importância da sólida base científica proporcionada pelo MICF. Considero que o MICF é um curso abrangente, multidisciplinar e capaz de facultar muitas ferramentas necessárias para a prática profissional.

Durante este estágio coloquei em prática muitos conhecimentos que adquiri ao longo dos 5 anos de formação. No âmbito de FC, destaco as cadeiras de Organização e Gestão Farmacêutica, assim como Comunicação e Marketing Farmacêutico, nas questões relacionadas com a dinamização do espaço e alguns conceitos de gestão e *marketing* essenciais para uma

farmácia. No processo de dispensa de medicamentos, dou ênfase às unidades curriculares de Farmacologia I e 2, Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica, Farmácia Clínica e Dermofarmácia e Cosmética.

Os conhecimentos adquiridos através das mesmas foram os que considerei de maior utilidade no decorrer do estágio e que me proporcionaram uma boa preparação para enfrentar esta experiência de forma competente.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Receitas manuais e variedade de regimes de participação complementares**

Atualmente, a maioria das prescrições é realizada por via eletrónica, no entanto, ainda são permitidas prescrições manuais em situações excecionais, de acordo com a legislação em vigor<sup>1</sup>. Para que uma receita manual seja devidamente dispensada, deve-se proceder à sua correta validação, sob pena de ser devolvida à farmácia, sem que o Estado efetue o pagamento do valor da participação dos medicamentos fornecidos ao utente. Os critérios a ter em consideração englobam a utilização do modelo de receita em vigor, a vinheta do médico prescriptor e respetiva assinatura, o nome e número de beneficiário do utente, entidade responsável pela participação, bem como a sinalização da justificação que levou à emissão da receita manual. Adicionalmente, deve-se ter em atenção o prazo de validade da receita, a quantidade de embalagens prescritas e as dimensões das embalagens dispensadas.

Durante o processamento das receitas manuais é também necessário identificar e selecionar no Sifarma<sup>®</sup>, o tipo de participação associado à receita ou ao utente. No contexto da aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), para além do regime normal de participação providenciada pelo Estado, existem diversos planos de participação para condições médicas específicas ou para grupos especiais de utentes. Além disso, existem planos de participação suportados por outras entidades, como por exemplo seguradoras, empresas ou serviços de assistência médico-social de sindicatos.

Numa fase inicial, enfrentei algumas dificuldades aquando da validação das receitas manuais, identificação do regime de participação e respetivo processamento. Em algumas situações, a caligrafia do médico prescriptor era difícil de entender, levando-me a recorrer a um membro da equipa técnica para pedir auxílio ou confirmar a minha interpretação. Paralelamente, a minha inexperiência aliada à necessidade de verificar todos os fatores enumerados e o facto de não estar familiarizada com alguns planos de participação, por vezes resultou em atrasos no ritmo dos atendimentos.

## **2.2.2 Dificuldade no aconselhamento de produtos veterinários e dispositivos médicos**

Uma das dificuldades sentidas no contexto do atendimento ao público relacionou-se com o aconselhamento de medicamentos e produtos de uso veterinário e de dispositivos médicos. Esta dificuldade derivou do facto de, embora o plano curricular de MICF englobe a unidade curricular "Preparações de Uso Veterinário", considerar que a mesma carece de uma componente prática mais aprofundada, orientada para as situações do quotidiano numa FC. Adicionalmente, a opção por não escolher a unidade curricular de carácter opcional "Dispositivos Médicos", restringiu o desenvolvimento dos meus conhecimentos nessa área.

Não obstante, devo sublinhar que a integração deste estágio no plano curricular de MICF, tem precisamente como um dos objetivos a aquisição de novos conhecimentos através da experiência prática num contexto real de FC. Independentemente de considerar esta dificuldade como um ponto fraco, este estágio revelou-se ideal e crucial para aprofundar o conhecimento nas áreas que não dominava até então.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Acesso a Formações internas**

O mercado farmacêutico está em constante evolução, acompanhado pelas inovações tecnológicas ligadas aos novos produtos. Nesse sentido, a formação contínua dos membros de uma equipa técnica é fundamental para garantir um aconselhamento preciso, atualizado e valioso aos utentes. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de assistir a várias sessões de formação facultadas por delegados de informação médica de diferentes laboratórios farmacêuticos. Estas sessões destinavam-se essencialmente à apresentação das indicações terapêuticas, vantagens e técnicas de venda para produtos já comercializados ou para novos produtos.

Na FFA assisti a quatro sessões de formações: uma proporcionada pela L'Oréal®, abordando uma variedade de produtos das marcas Cerave®, La Roche Posay® e Dercos®; outra sobre os suplementos alimentares de fibra da marca Psyllogel®; outra ainda focada na gama de produtos dermocosméticos da Cantabria Labs®; por último, uma sessão dedicada à gama de máscaras faciais da marca APIVITA®. Além disso, tive a oportunidade de assistir a outras formações fora da farmácia. Uma delas decorreu nos escritórios da Perrigo® Portugal, onde foi apresentada toda a gama de produtos Lactacyd® e Niquitin®, bem como um novo produto Viterra®, o Viterra® Mini. Pude ainda assistir a uma formação da marca Filorga®, onde pude

conhecer a filosofia da marca, assim como os seus produtos e algumas estratégias de aconselhamento.

Acredito que estas sessões de formação foram uma oportunidade valiosa para adquirir novos conhecimentos, contribuindo para um aconselhamento mais seguro, informado e confiante da minha parte.

### **2.3.2 Heterogeneidade dos utentes**

A FFA localiza-se na Avenida das Forças Armadas, em Lisboa, encontrando-se muito próxima do Hospital de Santa Maria, estabelecimentos universitários e de uma zona residencial. Assim, assume-se como uma farmácia de passagem - para os utentes ocasionais provenientes do Hospital, das faculdades e estrangeiros - e também como uma farmácia local - para os utentes habituais e fidelizados residentes na zona. Para além da sua localização estratégica, a FFA possui um horário de funcionamento alargado, estando aberta entre as 8:30h e as 21h, todos os dias da semana.

Considero ambos estes aspetos como contributos positivos para a minha experiência, uma vez que me permitiram contactar com diversos tipos de utentes, de várias faixas etárias e estratos socioeconómicos, associados a diferentes quadros clínicos. Este público-alvo heterogéneo exigiu uma maior flexibilidade durante o atendimento, obrigando-me a adaptar rapidamente às diversas realidades que surgiam.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Estatuto do medicamento genérico**

Apesar dos esforços colaborativos entre farmacêuticos, o Ministério da Saúde, o INFARMED, I.P. e a ANF, com o intuito de promover a utilização de medicamentos genéricos, estes continuam a ser alvo de desconfiança em relação à sua eficácia e segurança, por parte da população. Uma das medidas implementadas foi a obrigatoriedade da prescrição por denominação comum (DCI), permitindo aos utentes optar entre medicamentos genéricos ou o medicamento de referência, devendo o farmacêutico questionar acerca da sua preferência<sup>2</sup>.

Durante o estágio, deparei-me com várias situações em que senti dificuldades para dispensar medicamentos genéricos, sobretudo a utentes idosos. Apesar dos meus esclarecimentos relativamente à denominação dos medicamentos genéricos e assegurar que eram igualmente eficazes, muitas vezes os utentes continuavam a oferecer resistência. Destaco

algumas situações mais graves, em que os utentes se recusavam a adquirir as suas medicações crónicas, por indisponibilidade dos medicamentos de referência.

Esta problemática revela-se uma ameaça e um desafio no âmbito da prestação de cuidados farmacêuticos. É por isso crucial persistir num esforço contínuo para desmitificar os preconceitos associados aos medicamentos genéricos.

#### **2.4.2 Medicamentos esgotados**

Uma infeliz realidade com a qual me deparei no decorrer do meu estágio foi a grande quantidade de medicamentos esgotados, por tempo indeterminado, no armazenista ou no próprio laboratório. Entre os medicamentos afetados, menciono alguns exemplos como Ovestin<sup>®</sup>, Inderal<sup>®</sup>, Ozempic<sup>®</sup>, Rivotril<sup>®</sup> e Trulicity<sup>®</sup>.

Para combater esta problemática, eram elaboradas listas contendo todos os medicamentos esgotados, e a equipa técnica era encarregada de contactar os armazenistas ou os próprios laboratórios, de maneira a verificar se havia disponibilidade de embalagens ou obter informações sobre a data estimada de reabastecimento. Durante o estágio desempenhei esta tarefa em várias ocasiões e constatei que, em algumas ocasiões, as previsões de reposição poderiam ser de vários meses, o que naturalmente, era prejudicial para os utentes. Isso resultava frequentemente em manifestações de desagrado e frustração dos utentes. No caso de o medicamento esgotado ter um genérico, era possível a sua substituição, mesmo que temporária. No entanto, relacionado com o tópico anterior, alguns utentes não consideravam essa opção.

Esta situação reflete-se num enorme transtorno para as farmácias, uma vez que os colaboradores consomem grande parte do tempo do atendimento na tentativa de explicar o sucedido e encontrar alternativas para os utentes afetados. Apesar dos esforços elaborados pela farmácia, o descontentamento dos utentes era uma ocorrência recorrente. Muitos não compreendiam que a responsabilidade desta problemática não estava sob o controlo das farmácias, resultado em perda de confiança no estabelecimento.

Além de representar uma grande ameaça à saúde pública, a extensão dos medicamentos esgotados constituiu uma ameaça ao meu estágio, sobretudo no ato de dispensa, uma vez que me impediu de satisfazer as necessidades dos utentes e por vezes enfrentar situações desagradáveis.



### **3 CASOS PRÁTICOS**

#### **Caso Prático 1**

A utente A, do sexo feminino e com 22 anos dirigiu-se à farmácia e solicitou uma pílula do dia seguinte. Inicialmente, questionei quando tinha ocorrido a relação sexual e se estava a utilizar algum método contraceutivo. A utente explicou que a relação sexual ocorreu no próprio dia, não utilizara um método contraceutivo barreira, mas que tomava um contraceutivo oral. No entanto, acrescentou que era frequente o esquecimento da sua toma. Posteriormente, questionei-a sobre a existência de patologias e se já tinha recorrido a um método de contraceção oral de emergência (COE) nesse ciclo menstrual, ao que a utente respondeu negativamente.

Perante a situação, dispensei o medicamento Postinor<sup>®</sup> (levonorgestrel) 1,5mg. Informei a utente que o comprimido é de toma única e que deve ser administrado o mais cedo possível, preferencialmente dentro das primeiras 12 horas após a relação sexual, mas não mais tarde que as 72 horas<sup>3</sup>. Expliquei também que o medicamento pode ser tomado em qualquer altura do ciclo menstrual, a menos que a hemorragia menstrual esteja atrasada<sup>3</sup>. Alertei a utente para, caso ocorressem vômitos ou diarreia 3 horas após a administração, deveria repetir a toma. Adicionalmente, aconselhei-a a utilizar um método contraceutivo de barreira até ao aparecimento da menstruação seguinte e informei que devia continuar a toma do contraceutivo oral hormonal regular<sup>3</sup>. No entanto, dado o histórico de esquecimentos, aconselhei a marcação de uma consulta médica para discutir a adaptação do seu método de contraceção. Alertei para o facto de este método não oferecer proteção contra Doenças Sexualmente Transmissíveis e que deveria vigiar a ocorrência de reações adversas nos dias seguintes. Por último, informei que a menstruação pode ocorrer uns dias antes ou depois do esperado e que, se houver um atraso igual ou superior a 5 dias, deve realizar um teste de gravidez<sup>3</sup>.

#### **Caso Prático 2**

O utente B, do sexo masculino e com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia e solicitou um medicamento para o alívio da dor de garganta e queixa-se também de congestão nasal. Comecei por questionar há quanto tempo apresentava esses sintomas e se já tinha iniciado alguma terapêutica para o tratamento dos mesmos. O utente respondeu que se sentia assim há 2 dias e ainda não tinha tomado qualquer medicamento. De seguida perguntei se tinha febre ou tosse, à qual a resposta foi negativa para ambas as questões.

Após confirmar se o utente tinha alguma patologia crónica, nomeadamente se era diabético, indiquei a toma de Strepfen® Mel e Limão, que devido às propriedades analgésicas e anti-inflamatórias do seu princípio ativo - flurbiprofeno - iria aliviar os sintomas associados à dor de garganta <sup>4</sup>. Informei que deveria dissolver uma pastilha na boca a cada 3 a 6 horas, sendo que a dose máxima é de 5 pastilhas por dia, e que não deveria fazer o tratamento por mais de 3 dias <sup>4</sup>. Alertei também para a toma não concomitante de ibuprofeno, devido ao risco de sobredosagem.

Para o tratamento da congestão nasal, recomendei a utilização de Vibrocil® Actilong, 1mg/ml, solução para inalação por nebulização, cujo princípio ativo é o cloridrato de xilometazolina, um agente simpaticomimético que atua nos recetores adrenérgicos da mucosa nasal <sup>5</sup>. Informei o utente que deveria aplicar 1 pulverização em cada narina, no máximo 3 vezes ao dia, conforme necessário e que o tratamento não deveria ser feito durante mais de 10 dias consecutivos, uma vez que o uso prolongado ou excessivo pode causar o efeito de rebound e/ou atrofia da mucosa nasal <sup>5</sup>. Além disso, recomendei fazer a última aplicação antes de se deitar, de maneira a melhorar a qualidade do sono.

Por último, recomendei a realização de lavagem nasal com soro fisiológico ou solução salina, várias vezes ao dia, e antes da terapêutica intra-nasal, de maneira a auxiliar a limpeza das vias respiratórias. Caso surjam novos sintomas, convidei o utente a procurar novamente aconselhamento na farmácia, para reavaliação.

### **Caso Prático 3**

A utente C, do sexo feminino e com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de ardor e prurido na região genital, acompanhadas de vermelhidão e corrimento esbranquiçado. Iniciei o atendimento questionando se se tratava de uma situação recorrente e se adicionalmente sentia algum desconforto a nível urinário, à qual a resposta foi negativa.

Atendendo à sintomatologia, expliquei que os mesmos poderiam indicar uma infeção fúngica vaginal (candidíase vaginal). Trata-se de uma infeção bastante comum no sexo feminino e os sintomas tendem a piorar antes da menstruação, o que a utente confirmou. Procedi ao aconselhamento de Gino-Canesten®, um creme vaginal contendo 10mg/g de clotrimazol (antifúngico) para aplicar uma vez por dia à noite, de preferência ao deitar, durante 6 dias <sup>6</sup>. Para além do tratamento, aconselhei igualmente o produto Lactacyd® íntimo, uma loção de higiene íntima diária, constituído por ingredientes que contribuem para o equilíbrio ácido do pH vaginal e o bem-estar da flora vaginal.

#### Caso Prático 4

O utente D, do sexo masculino e com cerca de 50 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de desconforto abdominal e diarreia aguda, solicitando de imediato Imodium® Rapid. Iniciei o atendimento perguntando há quantos dias tinha esses sintomas e se havia outros sinais como febre, vômitos e presença de sangue e/ou pus nas fezes. Questionei também se o utente tinha iniciado alguma terapêutica recentemente e se possuía alguma patologia subjacente. Após uma resposta negativa a todas as questões, alertei para o facto de que recorrer a um antidiarreico obstipante, como o Imodium® Rapid, geralmente não é a primeira abordagem. Em vez disso, aconselhei a toma de reidratantes orais, uma vez que auxiliam na reposição de fluidos e eletrólitos, juntamente com um probiótico, que atua ao nível do ecossistema intestinal, equilibrando a composição da microbiota. No entanto, o utente manifestou a necessidade de uma solução rápida, apresentado motivos profissionais.

Procedi então à dispensa de uma embalagem de Imodium® Rapid, contendo comprimidos orodispersíveis com 2mg de loperamida - um agente obstipante que diminui o peristaltismo propulsivo, aumentando o tempo de trânsito intestinal e a reabsorção de água <sup>7</sup>. Indiquei que deveria tomar de imediato 2 comprimidos, seguidos de 1 comprimido após cada dejeção diarreica. Alertei para uma dose máxima diária de 4 comprimidos e uma duração máxima de tratamento de 48 horas <sup>7</sup>. Dei também ênfase às medidas não farmacológicas, nomeadamente a ingestão de alimentos ricos em amido, peixe e carnes brancas e evitar alimentos ricos em gordura ou com muita fibra. Além disso, reforcei novamente a necessidade de repor fluídos e eletrólitos, sugerindo aumentar a ingestão de líquidos e a toma de Dioralyte® (glicose, cloreto de sódio, cloreto de potássio e citrato dissódico), 1 saqueta após cada dejeção diarreica e do probiótico UL-250® (levedura viva *Saccharomyces boulardii*), 1 cápsula, 3 vezes ao dia, durante 5 dias <sup>8;9</sup>.

#### Caso Prático 5

A utente E, acompanhada pela sua filha adolescente, dirigiu-se à farmácia à procura de aconselhamento para a acne leve a moderada que a jovem apresentava. Inicialmente, perguntei há quanto tempo apresentava os sintomas e se tinha alguma rotina diária de cuidados para a pele. A rapariga explicou que os sintomas eram recentes e que apenas utilizava um creme hidratante, o Nivea® Creme. Ao perguntar sobre o tipo de pele, mencionou estar a sentir excesso de oleosidade.

Iniciei o atendimento explicando a importância de iniciar uma rotina diária de cuidados da pele, começando por uma correta higienização da pele, hidratação adequada ao tipo de pele

e por fim, a utilização de um fotoprotector. De seguida expliquei que a escolha do creme hidratante pode influenciar o estado da acne, alertando para o facto de que o Nivea® Creme, sendo um creme gordo, poderia contribuir para a obstrução dos poros e piorar os sintomas. Prossegui com a recomendação da gama Effaclar da La Roche Posay®, indicando o seu gel de limpeza Effaclar Purifying Foaming Gel, duas vezes por dia, com o intuito de remover as impurezas, excesso de sebo e controlar o brilho<sup>10</sup>. Sugeri também a aplicação do Effaclar Duo (+), um creme que para além de oferecer hidratação com uma textura ligeira em gel, ajuda a limpar rapidamente as borbulhas existentes e prevenir a sua reocorrência<sup>11</sup>. Como passo final da sua rotina diária, recomendei a utilização de um protetor solar facial da mesma gama Effaclar, de maneira a evitar o agravamento das manchas e marcas decorrentes da acne. Por último, dei ênfase a outras medidas importantes, como evitar a manipulação dos comedões, evitar produtos oleosos e comedogénicos, seguir uma alimentação saudável e garantir a ingestão recomendada de água diariamente.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A realização deste estágio demonstrou ser uma etapa crucial na minha formação académica. Foi, sem dúvida, uma experiência enriquecedora, mas também desafiante, na qual pude aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do MICEF, mas igualmente adquirir outros conceitos e conhecimentos fundamentais para o meu crescimento e desenvolvimento profissional. Desde as tarefas realizadas no *backoffice* até ao atendimento ao utente, tive a oportunidade de constatar a amplitude de funções que um farmacêutico comunitário desempenha, assim como o amplo leque de conhecimentos e a constante aprendizagem inerentes a esta profissão.

O contacto direto com os utentes foi uma parte particularmente gratificante desta experiência, observando a confiança que depositam em nós, bem como o reconhecimento que demonstram através de pequenos gestos, em resposta à dedicação que prestamos. Concluí o estágio com a sensação de dever cumprido, sabendo que dei o meu melhor nas tarefas que me foram propostas, com um grande sentido de responsabilidade e com consciência do valor significativo que o farmacêutico comunitário acrescenta à sociedade.

Por último, não posso deixar de expressar a minha sincera gratidão à Dra. Mariana Valente, Dr. Naimo Nangy e aos Técnicos Giovanni Afonseca, Zara Alves, Alice Correia e Patrícia Rocha por toda a ajuda, apoio, simpatia, amizade e carinho.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde** - [Consult. 16 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescriçao/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872)
2. **Portaria n.o 137-A/2012, de 11 de maio** - [Consult. 17 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A2\\_Port\\_137-A\\_2012\\_IALT\\_REV](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A2_Port_137-A_2012_IALT_REV)
3. **Resumo das características do medicamento - Postinor®** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
4. **Resumo das características do medicamento - Strepfen® Mel e Limão** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. **Resumo das características do medicamento - Vibrocil® Actilong** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. **Resumo das características do medicamento - Gino-Canesten®** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. **Resumo das características do medicamento - Imodium® Rapid** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. **Resumo das características do medicamento - Dioralyte®** - [Consult. 20 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. **Resumo das características do medicamento - UL-250®** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
10. **EFFACLAR® Gel Mousse Purificante** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/effaclar/effaclar-gel-mousse-purificante>
11. **EFFACLAR® DUO(+)** - [Consult. 21 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/effaclar/effaclar-duo-plus>

## **PARTE II**

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES DO MEDICAMENTO

INFARMED, I.P.

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**BPG** - Best Practice Guide

**CAM** - Comissão de Avaliação de Medicamentos

**CMDh** - Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

**CTS** - Communication and Tracking System

**DAM** - Direção de Avaliação de Medicamentos

**DCP** - Procedimentos descentralizados

**EME** - Estado membro envolvido

**EMR** - Estado membro de referência

**EoP** - End of Procedure

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**GIMED** - base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PRM** - Procedimentos de Reconhecimento Mútuo

**PT** - Portugal

**SGA** - Sistema de Gestão de Avaliação

**SWOT** - *Stregths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**UAC** - Unidade de Avaliação Científica

**UEC** - Unidade de Ensaio Clínicos

**UMM** - Unidade de Manutenção no Mercado

# I INTRODUÇÃO

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde especializado no ciclo de vida do medicamento, possui a versatilidade de exercer as suas funções em diversas áreas do setor farmacêutico. Nesse sentido, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona aos alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a oportunidade de realizar um segundo estágio curricular, além do estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, numa outra área do âmbito farmacêutico - Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Análises Clínicas ou Assuntos Regulamentares - a qual é escolhida de acordo com os interesses e preferências pessoais do aluno.

No âmbito dos Assuntos Regulamentares do Medicamento, destaca-se a possibilidade de realizar este estágio na sede do INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do medicamento e Produtos de Saúde, I.P., em Lisboa. Motivada tanto pela importância dos Assuntos Regulamentares no mercado global farmacêutico, quanto pela oportunidade de estagiar numa das melhores agências regulamentares da Europa, optei por estagiar na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), tendo sido posteriormente colocada na Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), nesta instituição.

O presente relatório apresenta-se sobre a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), na qual são contemplados os pontos fortes e pontos fracos que impactaram a minha formação, assim como as oportunidades concebidas e as ameaças sentidas no decorrer da minha experiência enquanto estagiária. O estágio descrito teve início a 2 de maio de 2023 e finalizou a 28 de julho de 2023, sob orientação da Dra. Dina Cordeiro Lopes.

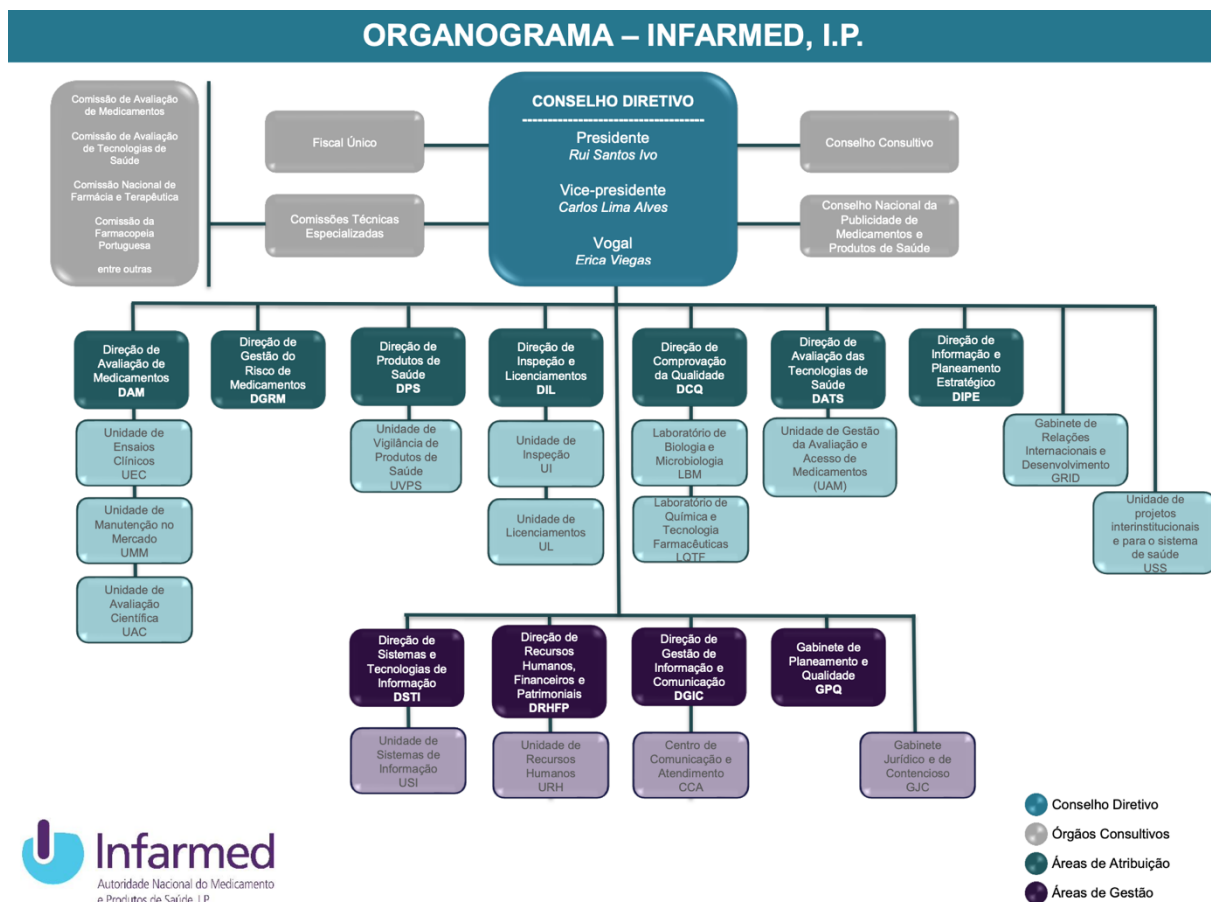
## 2 ENQUADRAMENTO - INFARMED, I.P.

O INFARMED, I.P. é um instituto público de regime especial, conforme estabelecido por lei, integrado na administração indireta do Estado. Dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio, o INFARMED, I.P. atua como um órgão que prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, sob superintendência e tutela do respetivo ministro<sup>1</sup>. A sua missão consiste em regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública. Além disso, garante o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros<sup>1</sup>.

No que diz respeito à sua estrutura organizacional, o INFARMED, I.P. está subdividido em cinco Órgãos e doze Unidades Orgânicas, conforme ilustrado na figura I. Estas unidades



são agrupadas de acordo com a natureza das funções que desempenham, sendo categorizadas como de suporte ou de negócio <sup>2</sup>.



**Figura 1** - Organograma do INFARMED, I.P.

[Acedido em 02 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>

## 2.1 Direção de Avaliação de Medicamentos

A Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), dirigida pela Dra. Marta Marcelino, constitui uma das unidades orgânicas com função de negócio. Esta compreende 3 subunidades, de acordo com a especialização na área de intervenção: Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), UMM e Unidade de Avaliação Científica (UAC).

### 2.1.1 Unidade de Manutenção no Mercado

Sob a direção do Dr. Rui Vilar, à UMM compete assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos <sup>3</sup>.

Consoante o tipo de procedimento dos processos e a posição que Portugal ocupa enquanto estado membro europeu, a UMM divide-se em diferentes equipas de trabalho. Durante o meu período de estágio na DAM-UMM, fiquei integrada na equipa responsável pela gestão de processos europeus, de procedimentos de reconhecimento mútuo (PRM) e descentralizados (DCP), nos quais Portugal atua como estado-membro de referência (PT-EMR).

### **3 ANÁLISE SWOT**

#### **3.1 Pontos Fortes**

##### **3.1.1 Integração e acolhimento inicial**

No dia 2 de maio decorreu a entrega do equipamento informático a cada estagiário. Este equipamento proporcionou-me acesso à rede interna do INFARMED, I.P., assim como às plataformas informáticas internas e externas, necessárias para a execução das minhas funções. Adicionalmente, foi-me designado um número mecanográfico exclusivo e fornecido um endereço de email institucional. No dia seguinte, a Dra. Dina Lopes foi a responsável pelo acolhimento e integração inicial de todos os estagiários integrados na DAM, provenientes da FFUC. Durante este primeiro momento, decorreu uma breve formação acerca da organização estrutural e funcional da instituição. Posteriormente, cada estagiário foi direcionado para a respetiva unidade e equipa de trabalho. Conforme referido anteriormente, juntamente com 2 colegas, fiquei colocada na equipa PT-EMR, com acompanhamento direto da Dra. Sandra Monteiro, a primeira responsável pela minha aprendizagem e integração na equipa.

Durante os restantes dias da primeira semana, o foco centrou-se na nossa formação teórica inicial, tendo assistido a um conjunto de formações internas que abrangeram tanto os Assuntos Regulamentares do Medicamento como as várias plataformas informáticas utilizadas como ferramentas de trabalho na UMM. Entre estas plataformas, destacam-se o GIMED (base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos), SGA (Sistema de Gestão de Avaliação) e CTS (*Communication and Tracking System*). Esta formação abrangente e bem estruturada teve um papel crucial ao fornecer uma contextualização completa e uma integração sólida nas responsabilidades que viríamos a assumir.

##### **3.1.2 Tarefas desempenhadas e Competências desenvolvidas**

Após a integração na equipa UMM/PT-EMR, foi-me atribuída a responsabilidade de gerir processos de renovação de AIMs, nos quais Portugal assumia a posição de EMR. A gestão de

um processo de renovação inicia com a fase de validação, na qual é realizada uma análise da documentação submetida, de acordo com os critérios estabelecidos na *Validation Check list*. Durante esta fase, caso surjam inconformidades, ou caso seja necessária informação adicional, é possível recorrer aos Pedidos de Elementos, através da plataforma SGA, a fim de estabelecer contacto com os titulares e esclarecer as questões pertinentes. Uma vez validado o processo, procede-se à submissão do calendário e no final do mesmo, à finalização do processo. O Anexo I apresenta uma visão detalhada das tarefas desempenhadas.

Até fevereiro de 2023, os processos de renovação podiam adotar calendários completos (60 + 30 dias) ou reduzidos (30 dias), de acordo com as respetivas bases legais. Nessa data, com o intuito de simplificar os procedimentos regulatórios, o *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* (CMDh) deliberou uma atualização no *Best Practice Guide* (BPG), referente ao tratamento das renovações. Esta atualização estabeleceu que as renovações de calendário reduzido passariam a ser o modelo padrão para as renovações de AIM, independentemente da sua base legal, exceto em situações em que processos de renovação com calendário completo ainda possam ser aplicados <sup>4</sup>.

Ao longo do meu estágio, as minhas tarefas concentraram-se na validação e finalização de processos de renovação de calendário reduzido. No entanto, devido a esta atualização, também assumi a responsabilidade de contactar os titulares de AIM cujos processos de renovação tinham sido submetidos como calendários completos. O objetivo deste contacto era solicitar a submissão de documentação atualizada e em conformidade com a nova atualização, de forma a enquadrar-se num processo de renovação com calendário reduzido. Durante a gestão de cada processo, era também essencial manter uma comunicação ativa com os titulares e efetuar atualizações regulares nas plataformas de gestão online (SGA e CTS), sempre que surgissem novas informações no decorrer da análise de cada processo.

Inegavelmente, todas as responsabilidades que assumi durante o período deste estágio refletem-se de forma positiva e benéfica, uma vez que contribuíram para a aquisição de novos conhecimentos e para o enriquecimento da minha formação. No que diz respeito às competências que desenvolvi, destaco as competências informáticas, decorrentes da consulta, operacionalização e atualização de diversos softwares internos, incluindo a base de dados GIMED, bem como as plataformas de gestão nacional (SGA) e europeia (CTS). Adicionalmente, realço a destreza que adquiri na rápida e eficaz extração de informações de documentos extensos, durante a fase de validação dos processos, assim como o desenvolvimento de competências de comunicação, sobretudo em contextos formais, através de contactos estabelecidos com titulares nacionais e europeus, frequentemente realizados em inglês.

### **3.1.3 Confiança nas Capacidades e Autonomia do Estagiário**

Um aspeto que considerei bastante positivo, ao longo deste estágio, foi o encorajamento constante à autonomia na execução das tarefas atribuídas, por parte dos colaboradores. Após a formação teórica inicial, assumi completa responsabilidade pela gestão de um conjunto de processos de renovação, cumprindo todas as etapas necessárias para a sua conclusão. Durante as diferentes fases do processo, sempre que surgia uma questão que exigisse um contacto com o titular da AIM, a responsabilidade recaía sobre mim para efetuar esse contacto e esclarecer as dúvidas pertinentes. Na minha perspetiva, esta demonstração de confiança foi extremamente benéfica, uma vez que impulsionou o desenvolvimento de competências a nível de autonomia e sentido de responsabilidade.

### **3.1.4 Conhecimentos prévios na área de Assuntos Regulamentares do Medicamento**

A unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento revelou-se de extrema importância no decorrer da realização deste estágio. Ao contrário do que acontece nas restantes Faculdades de Farmácia do país, esta unidade curricular é de carácter obrigatório na FFUC, o que considero uma grande vantagem no plano de estudos de MICE. Por um lado, o acesso a esta unidade curricular proporcionou-me uma base sólida de conhecimentos que me permitiu compreender e desempenhar as tarefas propostas com o máximo de brio e sucesso. Por outro lado, a realização deste estágio possibilitou a aplicação prática de alguns dos conceitos estudados, oferecendo uma perspetiva concreta da realidade regulamentar. A combinação entre a formação teórica e a experiência prática foi fundamental para alcançar resultados positivos na execução das minhas funções como também para o meu desenvolvimento profissional.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Foco único em processos de Renovação**

A dedicação exclusiva à gestão de processos de renovação, nos quais Portugal assume a posição de EMR, acabou por se revelar, na minha opinião, como um aspeto menos positivo da minha experiência. Embora esses processos envolvam a realização de tarefas por vezes demoradas e com alguma complexidade, pude constatar momentos de inatividade que, em determinadas ocasiões, poderiam ter sido aproveitados para explorar outras áreas e atividades dentro da UMM. Considero que uma maior diversificação das tarefas, nomeadamente um

maior envolvimento na vertente das Alterações, teria enriquecido ainda mais esta experiência, tornando-a mais abrangente.

### **3.2.2 Fluxo de trabalho irregular**

Apesar da existência de procedimentos base e de passos essenciais, existe sempre uma particularidade ou exceção capaz de distinguir cada processo. No decorrer da fase de validação, deparei-me com situações com as quais não estava familiarizada, e que exigiram um apoio adicional por parte da minha orientadora ou de outros colaboradores da equipa. Especificamente, a necessidade de realizar análises mais detalhadas e minuciosas em certos processos mais complexos, deixava-me frequentemente dependente da disponibilidade dos colaboradores a quem recorria para obter ajuda e esclarecimentos. Apesar da constante disponibilidade para esclarecer as nossas dúvidas, a elevada carga de trabalho dos colaboradores nem sempre possibilitava um esclarecimento rápido das mesmas. Além disso, o período de espera até receber respostas dos titulares em relação aos pedidos de elementos submetidos, constituía igualmente um obstáculo. Essa espera, por vezes prolongada, impedia o avanço do processo para as etapas seguintes, contribuindo para um ritmo de trabalho menos fluído, o adiamento da análise de novos processos e a acumulação de processos ainda em fase de validação.

Relacionando com a observação do ponto anterior, o foco exclusivo nos processos de renovação, juntamente com a limitada disponibilidade dos colaboradores em certos momentos devido à sobrecarga de trabalho, resultou na subutilização dos períodos com menor atividade de trabalho.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Visão interna da autoridade regulamentar**

Esta oportunidade revelou-se como a motivação central que orientou a minha escolha para a realização do segundo estágio. Destaco a relevância associada a estagiar numa entidade de destaque como o INFARMED, I.P., o órgão máximo da regulamentação farmacêutica em Portugal, especialmente enquanto futura farmacêutica. Por outro lado, o INFARMED, I.P. lida diariamente com processos submetidos pelas empresas de Indústria Farmacêutica, oferecendo-me uma perspetiva distinta que se revelará valiosa num futuro contacto com a área dos assuntos regulamentares, no contexto de uma empresa de Indústria Farmacêutica.

### **3.3.2 Reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos**

Na última semana de estágio foi dada a todos os estagiários da DAM, a possibilidade de assistir a uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM). A CAM agrega um conjunto de peritos que se reúne com periodicidade definida com o intuito de emitir e discutir pareceres em matérias relacionadas com a qualidade, eficácia e segurança de medicamentos, assim como quaisquer outros assuntos de carácter técnico-científico, que sejam submetidos pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. <sup>5</sup>. Considero que a presença nesta reunião foi uma oportunidade única para testemunhar discussões de natureza técnico-científico, permitindo-me observar como são abordadas e resolvidas as diversas questões que surgem durante o processo de avaliação dos medicamentos.

## **3.4 Ameaças**

### **3.4.1 Falta de recursos humanos**

Numa fase inicial, foi-me atribuída a responsabilidade de analisar determinados processos de renovação, os quais eram processos antigos e estavam pendentes há vários anos, devido à falta de recursos humanos sentida. Sendo este o meu primeiro contacto com processos de renovação, deparei-me com desafios acrescidos, começando pela falta de informações claras relativamente ao estado atual de cada processo. Adicionalmente, carecia de informação acerca da realização de eventuais pedidos de elementos, da atualização das informações nas bases de dados, assim como de eventuais procedimentos de alteração efetuados após a submissão do pedido de renovação. Todas estas questões geraram muitas dúvidas e dificuldades no decorrer da avaliação de cada processo.

No contexto da experiência de estágio, constatei que a falta de recursos humanos se tornou um obstáculo. A atribuição de processos mais antigos e desatualizados acabou por atrasar a minha evolução e limitar a minha participação em processos mais recentes, onde poderia ter uma intervenção mais autónoma, acompanhando-os desde o início da sua análise e respetiva finalização.

### **3.4.2 Processos mal submetidos pelos titulares de Autorização de Introdução no Mercado**

Durante o estágio, deparei-me frequentemente com erros na submissão de processos de renovação por parte dos titulares, que variavam desde o preenchimento incorreto da documentação, até à inclusão de informações incorretas ou incompletas. Esta problemática

tornou-se particularmente evidente devido à atualização emitida pelo CMDh, mencionada anteriormente, o que levou muitos titulares a não submeterem a documentação de acordo com as novas normas. Estas situações implicavam a realização de pedido de elementos, com o objetivo de esclarecer e corrigir os erros, o que inevitavelmente prolongava o tempo necessário para a conclusão dos processos. Além disso, após a resposta, era necessário despendar mais tempo para reavaliar a nova documentação submetida referente ao mesmo processo, a qual poderia já estar conforme ou, como ocorreu em algumas situações, ainda apresentar incorreções. Essa sequência de eventos resultava num intervalo de tempo considerável entre o início da gestão de um processo e a sua finalização.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em primeiro lugar, sublinho novamente a oportunidade única concebida pela FFUC de realizar um segundo estágio, para além da experiência na Farmácia Comunitária. Esta iniciativa demonstra o compromisso em proporcionar aos alunos uma diversidade de vivências no vasto setor farmacêutico.

Os três meses de estágio curricular no INFARMED, I.P. representam um marco fundamental na minha formação académica e profissional. Além de proporcionar uma visão concreta da área dos Assuntos Regulamentares, permitiu-me compreender a magnitude da responsabilidade associada à análise e validação dos processos regulamentares, assim como o impacto substancial que as decisões de uma autoridade reguladora podem exercer sobre o mercado farmacêutico, tanto a nível nacional como internacional, refletindo-se diretamente na saúde pública. Durante este período, tive acesso a formações e orientações essenciais e fui incentivada a desenvolver diversas competências por meio das tarefas desempenhadas e do contacto próximo com os colegas de equipa. Este estágio enriqueceu a minha formação, proporcionando-me competências que certamente terão um impacto duradouro no meu futuro profissional. Por último, tornou-me ainda mais consciente da versatilidade e importância do papel desempenhado pelo farmacêutico.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **O Infarmed** - [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. **Estrutura e organização** - [Consult. 2 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
3. **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)** - [Consult. 5 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
4. **Best Practice Guide on the processing of renewals in the Mutual Recognition and Decentralised Procedures** - [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/CMDh\\_pressreleases/2023/CMDh\\_press\\_release\\_-\\_February\\_2023.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2023/CMDh_press_release_-_February_2023.pdf)
5. **Comissão de Avaliação de Medicamentos** - [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>



## **6. ANEXO**

**Anexo I** - Lista detalhada das tarefas a cumprir durante a gestão das Renovações de Calendário Reduzido

### **Fase de Validação**

1. Analisar a documentação submetida presente no SGA, comparando com os dados constantes no GIMED, CTS e documentação guardada em rede;
2. Enviar Pedido de Elementos, ao requerente, em situações de inconformidades ou ausência de informação;
3. Validar a documentação e preencher a *Validation Check list*, após as devidas correções.

### **Submissão do calendário reduzido**

4. Iniciar o calendário no SGA;
5. Notificar as datas de início (dia 0) e fim (dia 30) do calendário, ao titular e todos os EMEs;
6. Atualizar o CTS com as datas do dia 0, 20 e 30 do calendário;
7. Contactar o requerente, sempre que houver comentários emitidos pelos EME, durante o calendário.

### **Finalização da Fase Europeia**

8. No dia 30 do calendário, notificar o titular e EMEs acerca da finalização da Fase Europeia e o respetivo resultado da renovação, com a emissão do documento End of Procedure (EoP);
9. Atualizar o estado do processo no CTS e SGA;
10. Submeter uma Proposta de Decisão no SGA e aguardar resposta.

### **Finalização da Fase Nacional**

11. Notificar o titular da AIM acerca da finalização da Fase nacional;
12. Finalizar o processo no SGA.

## **PARTE III**

### MONOGRAFIA

"TYPE 2 DIABETES *MELLITUS* AND ALZHEIMER'S DISEASE:  
ROLE OF INSULIN SIGNALING AND  
POSSIBLE EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES"

## List of Abbreviations

- AD** - Alzheimer's disease
- AGE** - Advanced glycosylation end products
- AKT** - Protein kinase B
- APP** - Amyloid precursor protein
- A $\beta$**  - Amyloid-beta
- BACE-I** -  $\beta$ -site of APP cleaving enzyme I
- CEL** - N $\epsilon$ -carboxy-ethyl-lysine
- CNS** - Central Nervous System
- CSF** - Cerebrospinal fluid
- CTF** - C-terminal fragment
- DM** - Diabetes *Mellitus*
- DPP-4** - Dipeptidyl peptidase-4
- eNOS** - Endothelial nitric oxide synthase
- ET-I** - Endothelin-I
- GLP-I** - Glucagon-like peptide-I
- GLUT2** - Glucose transporter 2
- GLUT4** - Glucose transporter 4
- GSK-3 $\beta$**  - Glycogen synthase kinase 3
- IDE** - Insulin degrading enzyme
- IGF** - Insulin-like growth factor
- IGF-IR** - Insulin-like growth factor I receptor
- IL-6** - Interleukin-6
- IR** - Insulin receptor
- IRS** - Insulin receptor substrate
- JNK** - c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase
- MAPK** - Mitogen-activated protein kinase

**MAPT** - Neuronal microtubule-associated protein

**MCI** - Mild Cognitive Impairment

**MRI** - Magnetic resonance imaging

**NFT** - Neurofibrillary tangles

**NIA** - National Institute of Aging

**PI3K** - Phosphatidylinositol 3-kinase

**PPAR $\gamma$**  - Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$

**RAGE** - Receptor of advanced glycosylation end products

**ROS** - Reactive oxygen species

**sAPP** - Soluble N-terminal fragment

**SRT** - Selective Reminding Test

**STZ** - *Streptozotocin*

**T2DM** - Type 2 Diabetes *Mellitus*

**TNF- $\alpha$**  - Tumor necrosis factor  $\alpha$

**XR** - Extended release

## Figure Index

Figure 1 - PI3K/AKT and MAPK insulin pathways. ....	42
Figure 2 - Insulin signaling as a modulator in Alzheimer's disease. ....	44
Figure 3 - Amyloid precursor protein (APP) processing.....	45
Figure 4 - Advanced glycation products and A $\beta$ . ....	48

## Table Index

Table 1 - Sample of studies providing evidence on the link between Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i> and Alzheimer's Disease. ....	43
Table 2 - Summary of key evidence and ongoing clinical trials on therapeutic potential of antidiabetic drugs against AD. ....	50

## Resumo

A doença de Alzheimer e a Diabetes *Mellitus* tipo 2 representam dois problemas de saúde pública, caracterizados por uma elevada prevalência e responsáveis por considerável morbidade e mortalidade na população idosa. Estudos recentes têm revelado uma relação próxima entre as duas condições, uma vez que compartilham diversos mecanismos, como insulinoresistência, stress oxidativo, produtos finais de glicosilação avançada, acumulação da proteína  $\beta$ -amilóide e hiperfosforilação da proteína tau. A compreensão das interconexões entre a Diabetes *Mellitus* tipo 2 e a doença de Alzheimer assume uma importância ímpar, uma vez que pode proporcionar uma abordagem inovadora na identificação de tratamentos promissores para a doença de Alzheimer.

Esta monografia destaca alguns dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao declínio cognitivo associado à diabetes, assim como o potencial de alguns fármacos antidiabéticos como a insulina, metformina, tiazolidinedionas, agonistas dos receptores peptídicos "*glucagon-like*" e inibidores da dipeptidil peptidase 4, como intervenientes na doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer; Diabetes *Mellitus*; insulinoresistência; insulina; proteína  $\beta$ -amilóide; proteína tau; produtos finais de glicosilação avançada; neuroinflamação; fármacos antidiabéticos.

## **Abstract**

Alzheimer's disease and type 2 Diabetes *Mellitus* are two major public health concerns, being highly prevalent disorders and leading to considerable morbidity and mortality in the elderly population. Recent research has revealed a close relationship between the two diseases since they share several mechanisms, such as insulin resistance, oxidative stress, advanced glycosylation end products, amyloid  $\beta$  accumulation, and tau hyperphosphorylation. Understanding the correlations between type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's disease is of vital importance since it might offer a novel approach to identifying promising treatments for Alzheimer's disease.

This monograph highlights some of the shared pathophysiological mechanisms underlying diabetes-induced cognitive impairment and the potential of antidiabetic drugs, such as insulin, metformin, thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, as interveners in Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Diabetes *Mellitus*; insulin resistance; insulin; amyloid-beta; tau protein; advanced glycosylation end products; neuroinflammation; antidiabetic drugs.

## I INTRODUCTION

Diabetes *Mellitus* (DM) is a metabolic disorder characterized by the appearance of chronic hyperglycemia, resulting from various mechanisms that lead to pancreatic  $\beta$  cell dysfunction. Type 2 DM (T2DM) is the most prevalent form of DM, accounting for approximately 90% of diabetes cases, and its incidence is increasing <sup>1</sup>. In T2DM, commonly referred to as "insulin-resistant diabetes", there is a defect in insulin signaling and impaired coupling of insulin with its receptor <sup>2</sup>. This leads to diminished responsiveness to insulin, resulting in insulin resistance and a subsequent reduction in the effectiveness of insulin in regulating blood sugar levels <sup>2</sup>. As insulin resistance progresses, the pancreas compensates by producing higher levels of insulin in attempt to maintain normal blood sugar levels. However, over time, the continuous demand for increased insulin production places a strain on the pancreatic  $\beta$  cell, ultimately leading to their failure and insufficient production of insulin <sup>2</sup>.

Management of diabetes has generally focused on known complications, such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, and cardiovascular diseases. Moreover, recent studies have provided evidence suggesting that T2DM is also associated with cognitive dysfunction in elderly patients, which starts with mild cognitive impairment (MCI) at an early stage and may lead to Alzheimer's Disease (AD) at later stages <sup>3</sup>.

Alzheimer's disease is the most common age-related progressive neurodegenerative disease and is responsible for 60-80% of dementia cases <sup>4</sup>. It is characterized by a gradual decline in synaptic connections and neuronal function, leading to impairments in learning, memory, cognition, functionality, and behavior <sup>5</sup>. The histopathological hallmarks of AD include extracellular deposition of amyloid-beta ( $A\beta$ ) protein plaques composed of fibrillar  $A\beta$ , intracellular deposition of neurofibrillary tangles (NFTs) formed of hyperphosphorylated tau protein, and neuroinflammation <sup>6</sup>.

Insulin is a peptide hormone necessary for maintaining glucose homeostasis. Moreover, insulin has important neuroprotective and neuromodulatory functions. Its action is essential for neuronal synaptic plasticity, which is crucial for learning and memory processes <sup>7</sup>. Insulin resistance is the pathogenic cornerstone of T2DM. However, emerging research has shown that the disruptions of insulin functions in diabetic conditions, like hyperinsulinemia and hyperglycemia, are also associated with disruptions in amyloid protein metabolism in the brain, tau phosphorylation in microtubules, and the formation of reactive oxygen species (ROS) <sup>8</sup>.

Furthermore, recent epidemiological evidence demonstrated that patients with T2DM have a 2 to 5 times increased risk of developing AD, and a meta-analysis of prospective studies including more than 1.7 million patients with T2DM has demonstrated a similar increase in AD



risk<sup>9;10</sup>. These findings underscore the significance of T2DM as a risk factor for AD, further emphasizing the association between these two conditions.

This monograph seeks to review the principal physiopathological crosstalk between T2DM and AD. Specifically, it highlights the significance of dysfunctional insulin transduction pathway in the progression of neurodegeneration, focusing on the role of insulin signaling as a crucial hallmark of AD. Additionally, the monograph aims to evaluate pharmacological treatments that target T2DM as possible emerging therapeutic strategies for preventing neurodegeneration and cognitive decline associated with AD.

## **2 THE ROLE OF INSULIN IN THE BRAIN**

Insulin and Insulin-like-growth-factor type I (IGF-I) execute various biological processes through the binding and activation of two closely related tyrosine kinase receptors, the insulin receptor (IR) and the IGF-I receptor (IGF-IR). Rectifying the earlier theory that the brain was an insulin-insensitive organ, it is now well-established that IR and IGF-IR are distributed throughout the brain and play a vital role in whole-body metabolism and brain function. Indeed, the brain regions that harbor high levels of IR expression coincide with those renowned for their involvement in cognitive processes and feeding behaviors<sup>11</sup>. These regions include the hypothalamus, hippocampus, olfactory bulb, cerebellum, amygdala, and cerebral cortex<sup>12</sup>. The broad spectrum of IR location within the central nervous system (CNS) enhances the importance of insulin signaling in orchestrating a wide range of brain functions beyond glucose metabolism alone.

### **2.1 Overview of Insulin Signaling**

Insulin signaling initiates when insulin binds to a tyrosine kinase receptor, which works as a transmembrane IR. IGF-I also combines and activates the IR<sup>13</sup>. Binding of both insulin and IGF-I to IR triggers a cascade of intracellular signaling events that mediate insulin's effects.

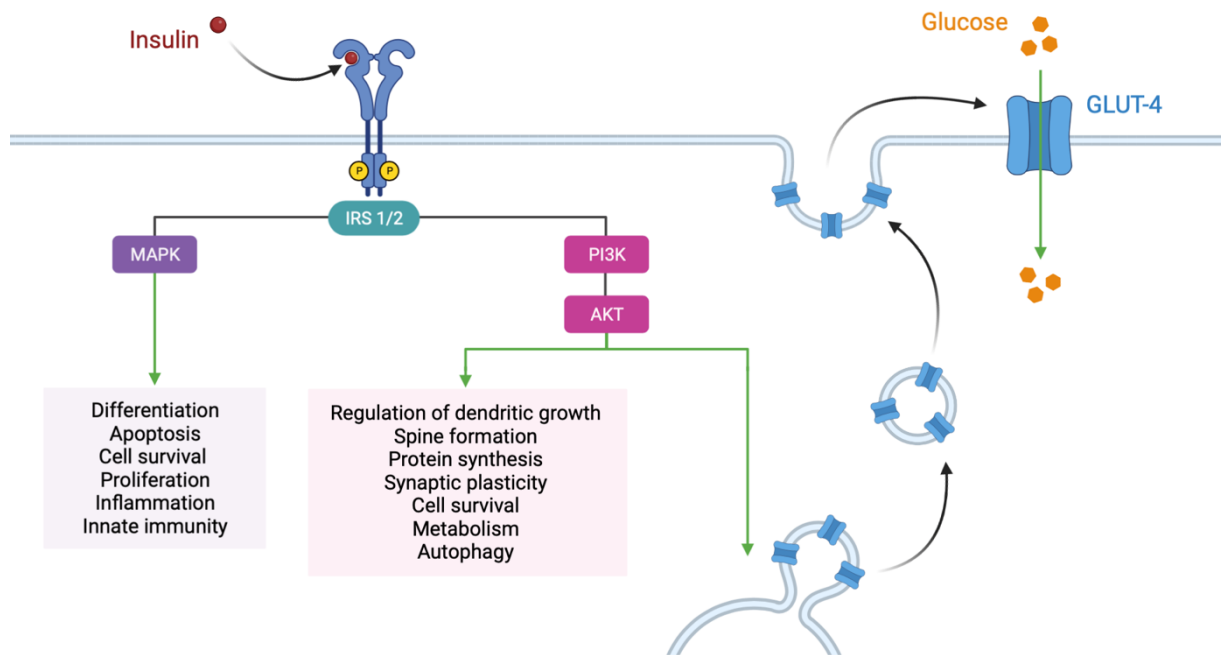
The IR is composed of two extracellular  $\alpha$ -subunits and two intracellular  $\beta$ -subunits<sup>13</sup>. Once insulin binds to the  $\alpha$ -subunit of IR, a conformational change occurs in the IR, inducing the dimerization of the  $\beta$ -subunit. Additionally, the  $\alpha$ -subunit activates its intrinsic tyrosine kinase activity, resulting in the autophosphorylation of specific tyrosine residues on the  $\beta$ -subunit<sup>14</sup>. These phosphotyrosine residues, known as phosphotyrosine binding domains, allow the recruitment of other proteins known as insulin receptor substrates (IRS), which function as a signaling adaptor protein<sup>15</sup>. Among the IRS subtypes, IRS-1 and IRS-2 are considered particularly significant in the brain, contributing to various cellular processes, and signaling

pathways<sup>15</sup>. Therefore, IRS, depending on the specific IRS isoform, differentiate insulin stimulation into various actions and transmit signals that mediate a wide range of cellular processes through its two major effector pathways: the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways.

The PI3K/AKT pathway is a critical regulator of metabolism and has a special interest in T2DM. In peripheral tissues, insulin-mediated AKT activation leads to the translocation of glucose transporter 4 (GLUT4) from intracellular vesicles to the plasma membrane of muscle and adipose cells (Figure 1). This action facilitates glucose uptake from the bloodstream into the target tissues, thus enhancing glycolytic metabolism<sup>11</sup>. On the other hand, in the liver, glucose uptake and release by hepatocytes are primarily mediated by glucose transporter 2 (GLUT2), which is not regulated by insulin<sup>16</sup>. However, insulin stimulates glycogen synthase, promoting the conversion of glucose into glycogen for storage and inhibits glycogen phosphorylase, hence reducing glycogenolysis and glucose release to the blood stream<sup>16</sup>. Additionally, this pathway regulates the phosphorylation of many intracellular proteins, such as serine/threonine-protein kinase mTOR and glycogen synthase kinase 3 (GSK-3 $\beta$ ). Therefore, it influences a wide variety of cellular functions, including regulation of dendritic growth and spine formation, protein synthesis, synaptic plasticity, cell survival, metabolism, and autophagy (Figure 1)<sup>11;17</sup>

The MAPK pathway is another relevant signaling pathway that can be activated by insulin, although it appears to be more responsive to IGF-IR<sup>11</sup>. Within mammals, the MAPK family includes c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), p38 MAPK, and extracellular signal kinase (ERK)<sup>18</sup>. These enzymes regulate several cellular activities, including differentiation, apoptosis or survival, proliferation, inflammation, and innate immunity (Figure 1)<sup>18</sup>.

Dysregulation and aberrant activation of these insulin signaling pathways have been implicated in the pathogenesis of diverse human diseases, including cancer and neurodegenerative disorders like AD. As in fact, JNK and p38 MAPK pathways can be activated by oxidative stress and proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 1 $\beta$ , contributing to the progression of disease states. Notably, postmortem reports on AD patient's brain revealed increased immunoreactivity at phospho-p38 MAPK level<sup>19</sup>.



**Figure 1** - PI3K/AKT and MAPK insulin pathways.

### **3 THE CROSSTALK BETWEEN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ALZHEIMER'S DISEASE**

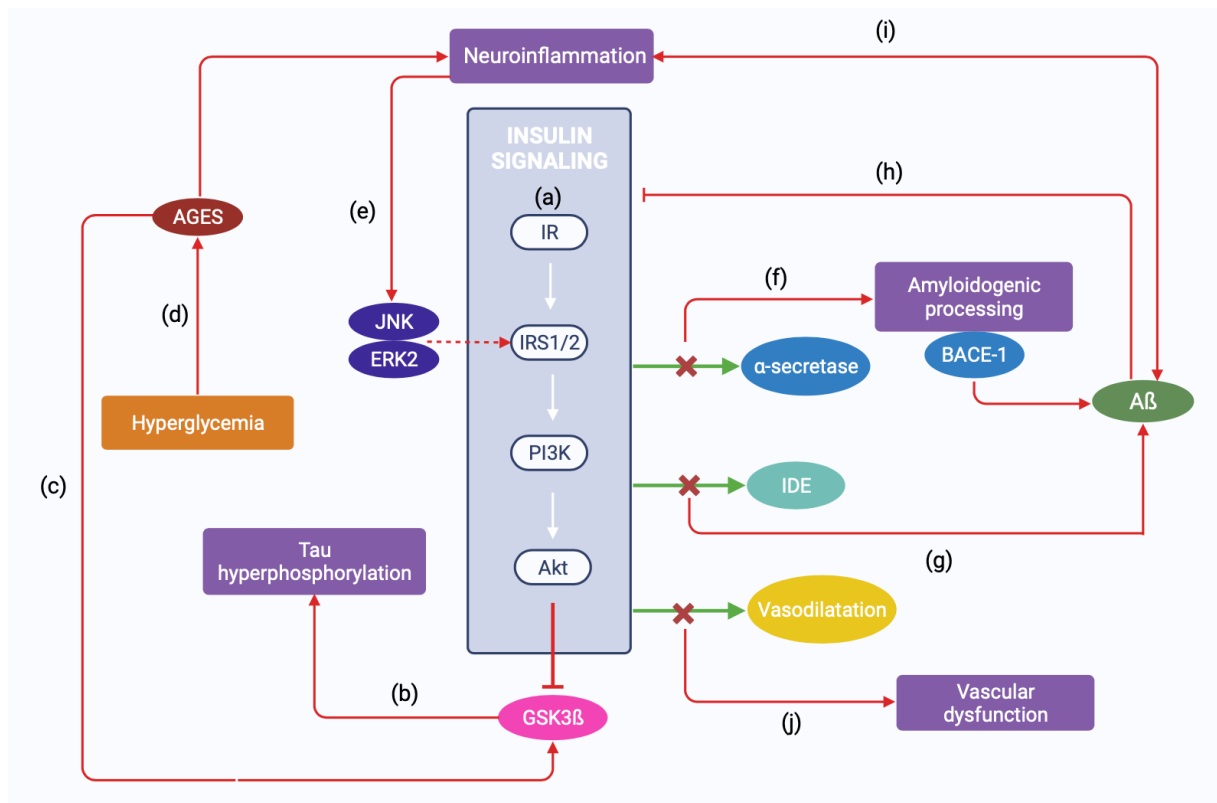
#### **3.1 Involvement of Insulin Signaling in the Development of Alzheimer's disease**

The recognition of T2DM as a significant risk factor for AD has driven research to unravel the fundamental mechanisms connecting these two chronic diseases, being insulin signaling a major intervenor (Figure 2). Table 1 summarizes some of the studies that support this association.

**Table 1** - Sample of studies providing evidence on the link between Type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's Disease.

Methodology	Conclusion	Ref.
Meta-analysis with 28 prospective observational studies which evaluated the association between DM and the risk of developing AD.	A 56% risk of developing AD was reported in patients with DM.	20
Longitudinal cohort study that evaluated the association of DM with risk of AD and change in different cognitive systems in 824 older adults.	Those with Diabetes <i>Mellitus</i> had a 65% increase in the risk of developing AD compared with those without DM.	21
Prospective study that evaluated the association between DM and the risk of dementia in 1301 older adults.	DM increases the risk of dementia.	22
Observational study where pancreas tissues from 21 autopsy cases were analyzed.	Presence of tau protein and A $\beta$ was identified in pancreatic tissue from patients with T2DM.	23
In vivo study to investigate how insulin deficiency affects the amyloidogenic processing of APP by administering STZ to induce experimental diabetes in AD transgenic mice.	Insulin deficiency alters APP processing by upregulating BACE-1.	24
In vivo study addressing whether insulin deprivation would induce tau hyperphosphorylation and aggregation by administration of different doses of STZ in AD like tau pathology mice model.	Deprivation of insulin leads to tau hyperphosphorylation in AD like tau pathology mice model	25

**Abbreviations:** AD, Alzheimer's disease; APP, Amyloid precursor protein; DM, Diabetes *Mellitus*; T2DM, Type 2 Diabetes *Mellitus*; STZ, *Streptozotocin*.



**Figure 2 - Insulin signaling as a modulator in Alzheimer's disease.**

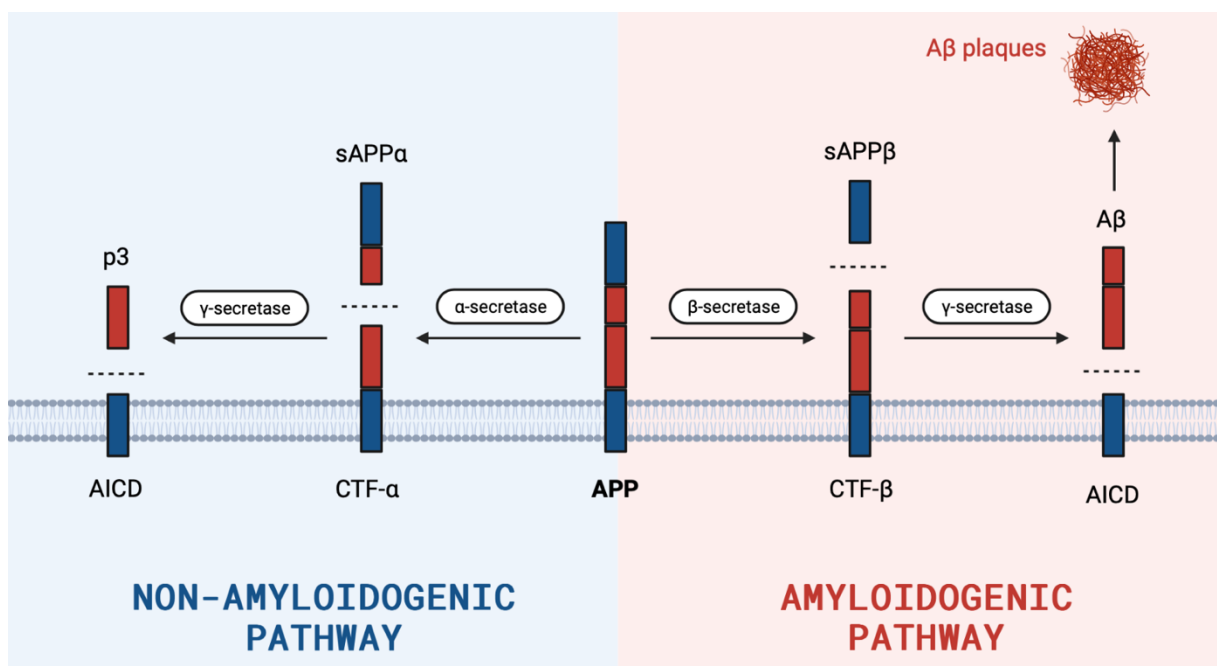
(a) Insulin signaling typically occurs as insulin binds to its receptor (IR), thus triggering phosphorylation of IRS-1 or IRS-2. When IRS-1 is activated, it further triggers the activation of PI3K and AKT, inhibiting GSK3 $\beta$ . In insulin resistance condition, GSK3 $\beta$  is activated. (b) GSK3 $\beta$ , acting as a kinase responsible for the abnormal processing of tau protein, leads to hyperphosphorylation of tau when it is activated. (c) RAGE-GSK3 $\beta$  activation promotes NFT formation, which induces tau hyperphosphorylation. (d) Hyperglycemia leads to the accumulation of AGE, triggering an inflammatory response. (e) Pro-inflammatory cytokines activate JNK and ERK2, which then phosphorylates IRS-1, inhibiting insulin IRS-1-mediated signaling. (f) During insulin-resistant states, amyloidogenic processing is favored over non-amyloidogenic processing, resulting in higher levels of A $\beta$  fragments and the subsequent formation of amyloid plaques. (g) In states of insulin resistance, IDE's ability to degrade A $\beta$  is diminished, leading to its accumulation. (h) Accumulation of A $\beta$  hinders insulin binding to its receptor by degrading IRs or competitively inhibiting binding. (i) Accumulation of A $\beta$  triggers inflammatory responses, which in turn increase BACE-1 activity, resulting in further A $\beta$  accumulation. (j) In conditions of insulin resistance, the vasodilatory PI3K/Akt pathway is compromised, while MAPK pathway remains unaffected, leading to vasoconstriction and subsequent oxidative stress.

### 3.1.1 Insulin Resistance and Amyloid- $\beta$ Pathology

The most prominent hallmark of AD is the extracellular amyloid plaques, composed of A $\beta$ , a peptide chain containing 38 (A $\beta$ 38), 40 (A $\beta$ 40), and 42 (A $\beta$ 42) amino acids<sup>26</sup>. A $\beta$  is a natural cleavage product derived from the proteolysis of the amyloid precursor protein (APP), a type I transmembrane receptor-like protein expressed throughout the CNS and concentrated in the synapses of neurons<sup>27</sup>. However, increased APP gene expression, along with altered proteolysis, results in the accumulation of 40 or 42 aa-length A $\beta$  peptides.

Normally, APP is processed through two distinct pathways: 90% follows the non-amyloidogenic (nonplaque-forming) pathway responsible for the normal secretory function, and the remaining 10% follows the amyloidogenic pathway associated with plaque formation

(Figure 2) <sup>28</sup>. In the non-amyloidogenic pathway, APP is cleaved by  $\alpha$ -secretases, originating an extracellular soluble N-terminal fragment  $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) and an intracellular C-terminal fragment  $\alpha$  (CTF- $\alpha$ ), which is then cleaved by  $\gamma$ -secretase to obtain a smaller fragment, p3 <sup>27</sup>. sAPP $\alpha$  is the byproduct of normal, healthy, and necessary APP processing. Moreover, it has a crucial role in improving brain development and neuronal health <sup>27</sup>. Insulin signaling via PI3K/AKT phosphorylation cascade promotes the expression and activation of  $\alpha$ -secretase, thereby serving as a promotor of non-amyloidogenic APP metabolism <sup>28</sup>. Thus, impairment of insulin signaling may incite an extension of the amyloidogenic pathway, increasing the accumulation of damaging A $\beta$ . In the pathological amyloidogenic pathway, APP is cleaved by  $\beta$ -secretase (also known as BACE-1), releasing into the extracellular environment a smaller N-terminal fragment  $\beta$  (sAPP $\beta$ ) and a longer CTF- $\beta$  containing the full amyloidogenic sequence <sup>15; 29</sup>. Subsequent cleavage by  $\gamma$ -secretase will originate a pathological amount of insoluble A $\beta$  monomers that rapidly form oligomers, prefibrillar aggregates, and finally, fibrils that will form amyloid plaques in the extracellular space <sup>15</sup>.



**Figure 3** - Amyloid precursor protein (APP) processing.

APP undergoes two different proteolytic pathways: the non-amyloidogenic pathway and the amyloidogenic pathway. Sequential cleavage by  $\alpha$ -secretase generates a soluble N-terminal fragment  $\alpha$  (sAPP $\alpha$ ) and a C-terminal fragment  $\alpha$  (CTF- $\alpha$ ). The CTF- $\alpha$  is further cleaved by  $\gamma$ -secretase, releasing a shorter fragment p3. Sequential cleavage by  $\beta$ -secretase generates sAPP $\beta$  and CTF- $\beta$ . CTF- $\beta$  is then cleaved by  $\gamma$ -secretase, releasing pathological A $\beta$  to the extracellular environment. Both pathways also generate APP intracellular domain (AICD) fragments.

A $\beta$  has a significant impact on the early stages of AD once it interferes with neurons' capacity for efficient synaptic plasticity. Furthermore, results in animal models indicate that A $\beta$  directly interacts with insulin signaling by competing with insulin for its receptor, reducing the

receptor affinity towards insulin, and decreasing the surface expression of IRs, preventing insulin from efficiently binding<sup>30;31</sup>. As mentioned before, this creates a positive feedback loop, whereby disruption of insulin signaling leads to an increase in APP processing via the amyloidogenic pathway, thus increasing further A $\beta$  production and accumulation. In a study involving transgenic AD mice that were exposed to a high-energy diet, leading to impaired glucose tolerance, subsequent beta-cell degeneration, and impaired insulin production, the results revealed increased brain A $\beta$  levels and increases in levels of the key enzymes in the amyloidogenic pathway, like  $\gamma$ -secretase<sup>32</sup>.

Activation of the PI3K/AKT pathway leads to the phosphorylation of Insulin degrading enzyme (IDE), promoting its activity and enhancing the degradation of insulin and A $\beta$ <sup>33</sup>. In normal subjects, IDE reduces A $\beta$  and regulates insulin levels, forming a regulatory relationship between insulin, IDE, and A $\beta$ . However, during insulin resistance states where insulin levels are elevated, the IDE is diverted to insulin degradation, reducing its capacity to effectively degrade A $\beta$ . This leads to accumulation of A $\beta$ , contributing to neurodegeneration or neuronal loss. Indeed, a decrease in A $\beta$  clearance was observed in high-dose insulin mice, whereas in mice with both alleles of the IDE gene absent, a reduction of up to 50% in the degradation of A $\beta$  was observed<sup>34</sup>. On the other hand, the accumulation of A $\beta$  will further disrupt insulin signaling efficiency, reducing the amount of IDEs secreted and creating another positive feedback loop.

### **3.1.2 Insulin Resistance and Tau Hyper-Phosphorylation**

Impairment of insulin signaling can also exacerbate neurodegeneration by enhancing the phosphorylation of tau protein, another hallmark of AD. Tau is a neuronal microtubule-associated protein (MAPT) expressed predominantly by neurons and is mainly localized in the axonal compartment<sup>35</sup>. MAPTs are crucial in maintaining the assembly and stability of microtubules, which are involved in several cellular processes, such as cell division, cell morphogenesis, and intracellular trafficking<sup>35</sup>. Under physiological conditions, tau is a phosphoprotein, which must be phosphorylated to exert its necessary and important function. However, in AD, tau protein demonstrates a three-fold increase in phosphorylation as compared to normal brains<sup>14</sup>. Hyperphosphorylation leads to conformational alterations in Tau that hinder its binding to microtubules. Consequently, misfolded Tau monomers are unable to be transported into axons and therefore start to accumulate and aggregate into neurofibrillary tangles (NFT). NFT disrupts the normal functioning of microtubules, causing

alterations in postsynaptic physiology and leading to synaptic dysfunction and cognitive deficits observed in various neurodegenerative disorders, including AD <sup>35</sup>.

The rate of tau protein aggregation relies on a complex balance between tau kinases and phosphatases to maintain its delicate homeostasis <sup>36</sup>. GSK-3 $\beta$  phosphorylates tau protein at more than 30 sites making it one of the major kinases responsible for the abnormal processing of tau protein <sup>37</sup>. Insulin/IGF-I signaling via the PI3K/Akt pathway results in the activation of Akt and, consequently, inhibition of GSK-3 $\beta$  activity. Therefore, insulin/IGF-I signaling acts as a regulatory mechanism that helps maintain the proper phosphorylation state of the tau protein. In a study carried out on brains with T2DM and AD, the insulin PI3K/Akt pathway was identified as the major pathway that exhibited downregulation <sup>38</sup>. This downregulation, coupled with insulin resistance, facilitates the activation of GSK-3 $\beta$  activity, leading to an increase in tau hyperphosphorylation. Studies have also shown that genetic deletion of IGF-I specifically increases tau phosphorylation at two specific GSK-3 $\beta$  targeted sites <sup>39</sup>. Furthermore, there is evidence demonstrating that the AD-associated reduction in tau mRNA expression is correlated with the impaired insulin/IGF-I signaling observed in the same AD samples <sup>7</sup>. This correlation highlights the strong connection between these two mechanisms and suggests their involvement in the pathogenesis of AD.

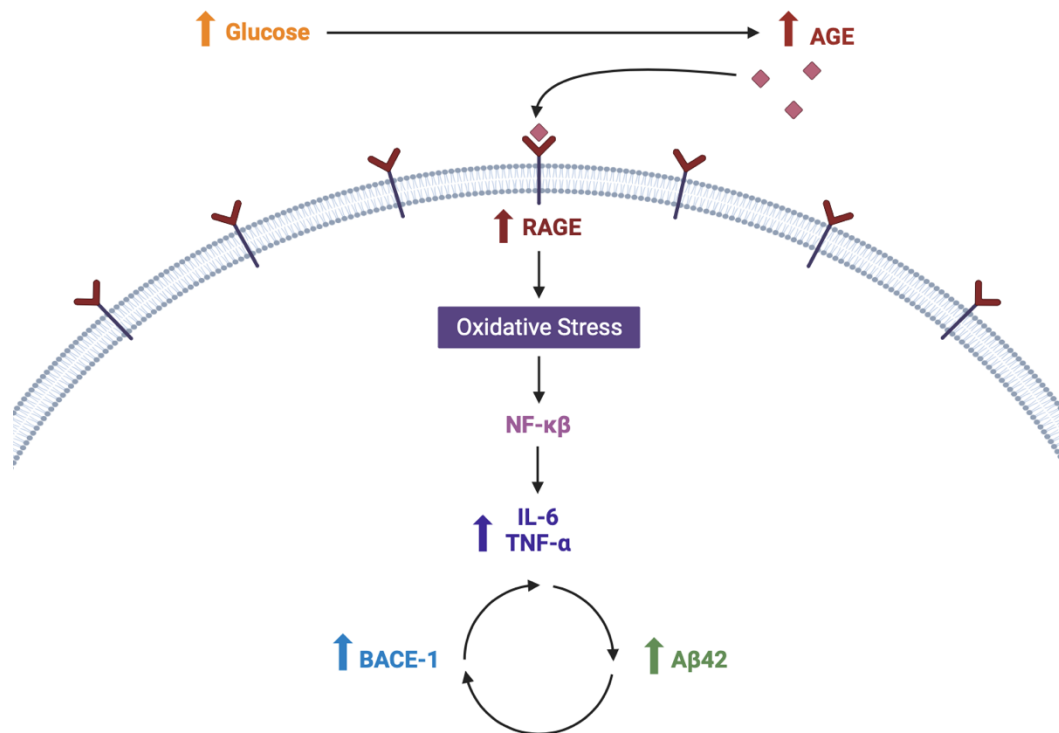
### **3.1.3 Hyperglycemia and Advanced Glycation End Products**

Apart from the impairment of insulin and IGF-I signaling, the hyperglycemic state observed in individuals with T2DM may also contribute to specific effects on the pathophysiological mechanisms of AD. Hyperglycemia, characterized by elevated blood glucose levels, can induce various detrimental effects on the brain, such as increased oxidative stress, inflammation, and impaired glucose metabolism. Furthermore, it leads to the accumulation of advanced glycosylation end products (AGE), which are formed as a result of non-enzymatic glycation of proteins or lipids after exposure to reducing sugars <sup>3</sup>. The formation of AGE is a natural occurrence in the aging process, but it is significantly accelerated in individuals with T2DM and AD. Indeed, glyceraldehyde-AGE, which have been identified as one of the most extended AGEs, have been found to be increased in diabetic patient's serum <sup>40</sup>. Additionally, a separate study has revealed that N $\epsilon$ -carboxy-ethyl-lysine (CEL), a specific AGE, and autoantibody IgM against CEL are elevated in the serum of AD patients <sup>41</sup>.

Cell surface receptors of AGE (RAGE) are found in neurons, microglia, astrocytes, and vascular endothelial cells <sup>15</sup>. RAGE expression is influenced by pathological conditions, and its interaction with AGEs can lead to the generation of harmful inflammatory responses. Increased



AGE induces oxidative stress by upregulating the expression of RAGE, which via NF- $\kappa$ B leads to an increase in levels of inflammatory markers like interleukin-6 (IL-6) and TNF- $\alpha$  <sup>3</sup>. This inflammatory response enhances BACE-1 activity, ultimately resulting in the formation and accumulation of A $\beta$ 42, which further aggravates the condition via inflammation (Figure 3) <sup>3</sup>. Indeed, diabetic rats exhibit higher expression of RAGE in brain regions such as the hippocampus and prefrontal lobe, along with increased levels of A $\beta$ , when compared to normal rats <sup>42</sup>. Furthermore, it has been proved that AGE can induce tau hyperphosphorylation through RAGE-GSK3 $\beta$  signaling activation, promoting NFT formation <sup>15</sup>. In a study where mice were injected directly with AGE in the brain, AD-like features were observed, including increased tau phosphorylation, APP expression, A $\beta$ 42 formation, and decreased memory. These findings provide evidence that AGE may serve as a potential link between T2DM and AD.



**Figure 4** - Advanced glycation products and A $\beta$ .

High blood glucose levels result in the accumulation of AGEs. Increased AGE leads to oxidative stress, via increased RAGE activation, which via NF- $\kappa$ B, triggers an elevation in levels of inflammatory markers IL-6 and TNF- $\alpha$ . This inflammatory response increases BACE-1 activity which results into the formation and accumulation of A $\beta$ 42. Subsequently, this exacerbates the condition through further inflammation.

### 3.1.4 Vascular dysfunction and Neuroinflammation

Both T2DM and neurodegenerative disorders are both characterized by vascular damage, reduced cerebral flow, and abnormal inflammatory response <sup>7</sup>. Indeed, AD patients

have a decreased regional cerebral blood flow that could result in a reduced brain supply of oxygen, glucose, and nutrients<sup>43</sup>. This phenomenon partially results from an impaired insulin transduction pathway since insulin signaling mediates some vascular properties<sup>43</sup>. IR activation promotes vasodilation through the PI3K/AKT pathway by stimulating endothelial nitric oxide synthase (eNOS), resulting in the production of nitric oxide (NO) and consequently vascular relaxation. On the other hand, IR can also mediate vasoconstriction through the MAPK pathway by releasing endothelin-1 (ET-1), a vasoconstrictor<sup>43</sup>. During insulin resistance states, there is a specific impairment in the vasodilatory PI3K/AKT pathway, whereas the MAPK pathway is unaffected<sup>43</sup>. This leads to decrease NO production and increased production of ET-1, resulting in vasoconstriction. The consequent decline in nutrient availability to the brain leads to oxidative stress and increased production of ROS, therefore establishing an inflammatory response<sup>43</sup>.

Neuroinflammation has been observed in the early stages of AD and its manifestation includes the increase of inflammatory cytokines and the infiltration of microglial cells into the areas surrounding amyloid plaques<sup>44</sup>. This neuroinflammatory response contributes to the pathological progression of AD through oxidative damage, hyperphosphorylation of tau protein, and A $\beta$  accumulation. One of the most pivotal processes in neuroinflammation is the amyloid plaque-induced activation of microglial cells, triggering the release of diverse inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- $\alpha$ . As a matter of fact, IL-1, IL-6, and TNF- $\alpha$  are commonly found to be elevated in the cerebrospinal fluid of AD patients<sup>45</sup>.

Peripheral insulin resistance, as seen in T2DM, leads to the production of pro-inflammatory cytokines that can cross through the blood-brain barrier and cause neuroinflammation<sup>46</sup>. These pro-inflammatory cytokines activate stress-activated kinases, such as JNK and ERK2, which in turn leads to the phosphorylation of the serine residue of IRS-1 and therefore inhibit insulin-regulated tyrosine phosphorylation of IRS-1<sup>46</sup>. Ultimately, IRS-1-mediated insulin signaling becomes dysfunctional, hindering the normal action of insulin.

## **4 THERAPEUTIC POTENTIAL OF ANTIDIABETIC DRUGS AGAINST ALZHEIMER'S DISEASE**

Concerning the numerous pathophysiological connections between T2DM and AD, it has been suggested that therapies designed for T2DM could have potential benefits for AD (as summarized in Table 2). This investigation represents a significant opportunity for drug discovery in the field of AD, which represents a significant global health challenge with limited treatment options currently available.

**Table 2** - Summary of key evidence and ongoing clinical trials on therapeutic potential of antidiabetic drugs against AD.

Agent	Trial number	Study start	Trial Status	Trial phase	Enrolment	Treatment duration	Primary outcomes
Insulin	NCT00438568	06/2006	Completed	Phase 2	173	4 months	Changes in cognition
Insulin glulisine	NCT02503501	09/2015	Terminated	Phase 2	49	26 weeks	ADAS-Cog13; CDR
Insulin glulisine	NCT01436045	09/2011	Completed	Phase 2	12	Single dose	Cognitive performance
Insulin (Humulin®)	NCT01767909	01/2014	Completed	Phase 2, Phase 3	240	12 months	ADAS-Cog12
Insulin (Humulin®)	NCT05006599	05/2025	Not yet recruiting	Phase 2	40	4 weeks	Percentage of Prescribed Dose Taken
Metformin	NCT00620191	06/2008	Completed	Phase 2	80	52 weeks	ADAS-Cog: Total recall score in SRT
Metformin	NCT04098666	03/2021	Recruiting	Phase 2, Phase 3	326	18 months	FCSRT
Rosiglitazone	NCT00428090	02/2007	Completed	Phase 3	862	24 weeks	ADAS-Cog
Rosiglitazone	NCT00550420	10/2007	Completed	Phase 3	331	52 weeks	Number of participants with any AEs and severity of AEs
Liraglutide	NCT01469351	01/2012	Completed	Not applicable	34	26 weeks	Intracerebral amyloid deposition via PIB PET scan
Exenatide	NCT01255163	11/2010	Terminated	Phase 2	57	18 months	Incidence of nausea
Semaglutide	NCT04777409	05/2021	Active, not recruiting	Phase 3	1840	3 years, 4 months	Change in CDR
Semaglutide	NCT04777396	05/2021	Active, not recruiting	Phase 3	1840	3 years, 4 months	Change in CDR
Semaglutide	NCT05891496	06/2023	Recruiting	Phase 3	24	77 weeks	Change in gene expression assessed by scRNAseq

**Abbreviations:** ADAS-cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Sub scale; AEs, Adverse Events; CDR, Clinical Dementia Rating; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; MCI, Mild Cognitive Impairment; PIB PET scan, Pittsburgh Compound B Positron Emission Tomography; scRNAseq, single-cell ribonucleic acid sequencing; SRT, Selective Reminding Test.

## 4.1 Insulin Therapy

The systemic administration of insulin is associated with limited penetration in the brain and a higher risk of hypoglycemia<sup>47</sup>. Indeed, it can be involved in the exacerbation of cognitive deficits observed in certain patients with DM<sup>48</sup>. Intranasal insulin administration allows the hormone to bypass the BBB and reach biologically significant concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) 30-40 minutes following application<sup>47</sup>. Importantly, these effects can be achieved with doses that do not produce changes in peripheral blood levels of insulin and glucose<sup>49</sup>. Hence this method selectively increases CNS insulin levels, making it an ideal method for investigating the short and long-term effects of insulin on the brain. Nonetheless, it's important to acknowledge that previous studies using an intranasal dose of 40 IU insulin resulted in short-term elevations of CSF insulin to levels of approximately 25pM<sup>50</sup>. These levels are 4-10 times lower than the concentrations of insulin known to trigger brain insulin signaling in postmortem brains<sup>50</sup>. For these reasons, the intranasal administration of insulin has been tested in several clinical studies.

A trial of memory effects 15 minutes after intranasal insulin administration in normal controls or patients with mild-moderate AD or MCI showed improvement in those without the ApoE-4 genotype, a major genetic risk factor for AD<sup>51</sup>. In a randomized, double blind, placebo-controlled study (NCT02503501), intranasal glulisine administration showed relative safety and tolerability, without consistent effects on peripheral glucose or insulin levels. However, no significant impact on cognition and function was observed, potentially limited by the small number of enrolled subjects and study duration<sup>52</sup>. A 4-month study (NCT00438568) comparing the effects of regular insulin, long-acting insulin, and placebo, demonstrated improvements in memory and changes in the A $\beta$ 42/Tau protein ratio in the CSF among those receiving regular insulin<sup>53</sup>. However, there were no differences between placebo and long-acting insulin groups<sup>53</sup>. On the other hand, a randomized double-blind clinical trial (NCT01767909) with a duration of 12 months showed that no cognitive or functional benefits were observed with intranasal insulin treatment<sup>54</sup>. Moreover, a blinded crossover study (NCT01436045) targeting patients with the ApoE-4 genotype revealed no observed improvement in memory function following the administration of rapid-acting insulin<sup>49</sup>.

In consideration of the foregoing, further research should investigate whether intranasal insulin uptake effectively raises brain insulin levels to a degree that enhances brain insulin signaling under in vivo conditions. Larger clinical trials of longer duration are necessary to elucidate the relationships between insulin resistance, ApoE-4 carrier status, and cognitive performance. Also, many of the trials have involved relatively small patient cohorts. Although

some of the trials have demonstrated positive effects on recent memory, the evidence of improvements in other cognitive functions, global ratings, or functional assessments remains limited.

## 4.2 Metformin

Metformin belongs to the biguanide class and functions by reducing glucose production in the liver and increasing the sensitivity of peripheral tissues to insulin, therefore helping the body to use insulin more effectively <sup>55</sup>. The data regarding the effects of metformin in neurodegenerative disorders are conflicting. In a study using mouse model of AD, chronic metformin treatment improved learning and memory impairments <sup>56</sup>. Furthermore, decreased levels of APPc99, a cleavage product resulting from the proteolysis of APP by BACE-I were also noticed <sup>56</sup>. Supporting this notion, another study demonstrated that metformin led to reduced BACEI protein levels in both cell culture models and *in vivo* <sup>57</sup>. Also, metformin seems to have a potential positive role in mitigating hyperphosphorylation of tau protein. A study conducted on murine primary neurons from both wild-type and human tau transgenic showed that metformin induces PP2A activity (a prominent tau protein phosphatase) and consequently reduces tau phosphorylation at PP2A-dependent epitopes <sup>58</sup>. However, chronic administration of metformin seems to elicit paradoxical effects on tau pathology. Despite reducing tau phosphorylation via PP2A, metformin leads to an increase in insoluble tau species (including tau oligomers), promoting tau aggregation and a greater number of  $\beta$ -sheet aggregates in the brain of mouse model of AD <sup>59</sup>. In a phase 2 clinical trial (NCT00620191), it was noticed a significant drug-placebo difference in favor of metformin on the Selective Reminding Test (SRT), however, only a few subjects (10%) tolerated the intended dose of 1000 mg twice daily <sup>60</sup>. On another hand, a cohort study of 4651 T2DM patients found that metformin increased the risk of developing AD during a 12-year follow-up, which is consistent with previous findings that long-term use of metformin in T2DM patients was associated with worse cognitive performance <sup>61; 62</sup>. Metformin has not been extensively assessed in clinical trials. To comprehensively assess its potential efficacy, future trials should focus on improved diagnostic specificity, larger sample sizes, and longer treatment durations. In fact, Columbia University is currently recruiting participants for a phase 2/phase 3 clinical trial (NCT04098666) with a duration of 18-months, aiming the possibility of metformin as a preventive agent for AD <sup>63</sup>.

### 4.3 Thiazolidinediones

Pioglitazone and rosiglitazone, two peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) agonists, have also been investigated, yielding mixed results. In a pilot study involving 30 patients with MCI and AD, promising results were observed after 6 months of treatment with rosiglitazone. The results showed improved memory and stabilized plasma A $\beta$ 42 concentrations <sup>64</sup>. As a matter of fact, in a mouse model with mutant APP overexpression, a 16-week treatment with rosiglitazone promoted A $\beta$  clearance, not only decreasing A $\beta$  burden in the brain but also leading to the elimination of abundant amyloid plaques in the hippocampus and entorhinal cortex <sup>65</sup>. Accurately, a more recent study demonstrated that rosiglitazone increased the expression level of IDE and decreased A $\beta$  levels in mice with AD and T2DM <sup>66</sup>. Given the noteworthy efficacy observed in vitro, clinical trials of rosiglitazone in the treatment of AD have attracted considerable attention. A pilot study of rosiglitazone demonstrated cognitive improvement in patients with mild-to-moderate AD, and a large phase II trial showed beneficial effects on cognition specifically in individuals without the ApoE-4 allele and with mild-to-moderate AD <sup>64,67</sup>. In order to assess the potential efficacy and safety of rosiglitazone extended release (XR) as a monotherapy in AD, two trials (NCT00428090, NCT00550420) were conducted. The results did not show evidence of rosiglitazone's efficacy in APOE-4 noncarriers <sup>68</sup>. Hence, ApoE-4 may act as an important factor in the effectiveness of rosiglitazone treatment for AD and should be considered in future study designs.

In mouse models of AD, the administration of pioglitazone for a period of 4 months has shown enhanced AKT signaling, reduced spatial learning impairment, and attenuated tau hyperphosphorylation <sup>69</sup>. In a randomized, open-controlled trial involving patients with mild AD accompanied with T2DM, the treatment with pioglitazone for 6 months resulted in improvements in cognition and regional cerebral blood flow in the parietal lobe <sup>70</sup>. However, an 18-month trial conducted on nondiabetic patients with AD, primarily designed to evaluate the safety of pioglitazone, showed safety but did not demonstrate any treatment effects on cognition as secondary outcomes <sup>71</sup>.

### 4.4 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists represent another class of antidiabetic drugs that mimic the action of the endogenous hormone GLP-1, which is an incretin peptide secreted by the intestine that enhances glucose-dependent insulin secretion and inhibits glucagon secretion for maintaining glucose homeostasis <sup>72</sup>. Synthetic longer-lasting GLP-1 analogs, such as liraglutide, exenatide and semaglutide, were developed to be more

stable than endogenous GLP-I, which has a short half-life due to its susceptibility to degradation by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). GLP-I receptors are expressed throughout the brain, and GLP-I influences various cellular pathways related to neuronal protection, mitochondrial function, apoptosis, and oxidative stress <sup>72</sup>. Due to their potential neuroprotective effects, GLP-I analogs have been studied as potential treatments for AD and other neurodegenerative disorders.

In APP/PSI mice, liraglutide is effective in modulating synaptic plasticity, increasing cell proliferation and differentiation into neurons <sup>73</sup>. Notably, it was shown that liraglutide could decrease the levels of hyperphosphorylation of tau and neurofilaments through regulating related signaling pathways, particularly GSK-3 $\beta$  <sup>74; 75</sup>. Additionally, in triple transgenic mice (APP/PSI/Tau), liraglutide was observed to decrease levels of hyperphosphorylated tau and neurofilaments by normalizing JNK and ERK signaling pathways leading to improvements in memory and learning ability <sup>76</sup>. Nevertheless, liraglutide's potential efficacy in AD has not been extensively explored in clinical trials. The available evidence is limited to a small pilot clinical trial (NCT01469351) with a duration of 6 months. In this study, liraglutide treatment in AD patients with long-standing disease prevented the decline of brain glucose metabolism, however, no differences were found in A $\beta$  deposition or cognition <sup>77</sup>.

The National Institute of Aging (NIA), in collaboration with AstraZeneca<sup>®</sup>, conducted an 8-month, double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 2 clinical trial (NCT01255163) to assess the safety and tolerability of exenatide in early AD. Exenatide was found to be safe and well-tolerated in this population. However, no significant differences were observed compared to the placebo group in clinical and cognitive measures, magnetic resonance imaging (MRI) assessments of cortical thickness and volume, or biomarkers in CSF and plasma. However, the researchers acknowledged that the study was underpowered due to early termination and therefore cannot draw any firm conclusions <sup>78</sup>.

Currently, Novo Nordisk A/S<sup>®</sup> has two phase 3 trials ongoing, investigating semaglutide in participants with early AD (NCT04777409, NCT04777396) <sup>63</sup>. Furthermore, the company is actively recruiting participants for another clinical trial (NCT05891496), focused on studying the effect of semaglutide on the immune system and other biological processes in people with AD <sup>63</sup>. These upcoming trials hold significant promise in exploring the therapeutic benefits of GLP-I agonists in the context of AD.

## 4.5 Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are antidiabetic drugs that work by inhibiting the enzyme DPP-4. By doing so, they increase the half-life of incretin hormones like GLP-1, leading to increased insulin secretion, decreased glucagon release, and improved glucose uptake by tissues. As for now, there are still no clinical trials for this class of drugs. Nonetheless, in the STZ-induced AD model, the administration of vildagliptin and saxagliptin resulted in a reduction of tau phosphorylation, amyloid load, and inflammatory markers. Additionally, these drugs were found to reverse cognitive deficits, leading to improvements in memory<sup>79: 80</sup>. Furthermore, a prospective and observational study involving 253 T2DM patients, showed that the administration of sitagliptin was associated with an increase in Mini-Mental State Examination scores<sup>81</sup>. On the contrary, in a T2DM mouse model, sitagliptin was ineffective in improving pathological tau phosphorylation. In fact, the administration of sitagliptin aggravated the pathological tau phosphorylation. Further research is needed to better understand the implications of sitagliptin on tau phosphorylation and its potential effects on neurodegenerative processes in diabetes-related cognitive impairment.

## 5 CONCLUSIONS

The growing life expectancy of the population along the prevalence of unhealthy lifestyles has led to an alarming increase in age-related conditions, such as DM and AD. With projections indicating a potential doubling or even tripling of these cases by 2050, the significance of this issue cannot be overstated. Based on existing evidence it is well established that insulin and IGF-1 play an important role in cognitive ability, and therefore insulin resistance and hyperglycemia are associated with cognitive decline.

Although conventional diabetes management has focused on glucose control, it is crucial to acknowledge the profound and lasting impact that diabetes-associated factors can have on brain function. Presently, as far as patients with T2DM are concerned, they are not evaluated for cognitive outcomes or rarely treated for cognitive impairment, leaving an essential aspect of their well-being unaddressed. This is especially pertinent as cognitive dysfunction in elderly diabetic patients makes it difficult to perform complex self-care tasks such as glucose monitoring and time and dose of insulin adjustment. With that being said, current anti-diabetic medications with known neuroprotective properties need to be given serious consideration. While this opens new perspectives, the connection between T2DM and AD paves the way for innovative therapeutic approaches. In fact, several T2DM drugs have already been investigated for their potential in AD treatment, suggesting common pathways



for intervention. However, future clinical trial on the efficacy of these novel therapeutic interventions is needed to better characterize the true scope of this prospect.

The exploration of T2DM impact on AD offers not only a novel perspective for the T2DM patients but also a renewed hope for effective intervention in AD. It is important that forthcoming research focus on unraveling the true potential of these emerging therapeutic strategies, ensuring a brighter future for individuals affected by both T2DM and AD.

## 6 REFERENCES

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - **Type 2 diabetes** [Consult. 4 jun. 2023]. Disponível em: <https://idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
2. HARVARD MEDICAL SCHOOL. - **Type 2 diabetes mellitus**, atual. fev. 2021. [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/blog/whats-the-relationship-between-diabetes-and-dementia-202107122546>
3. JASH, Kavya *et al.* - Cognitive dysfunction: a growing link between diabetes and alzheimer's disease. **Drug Development Research**. ISSN 10982299. 81:2 (2020) 144–164. doi: 10.1002/ddr.21579.
4. ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **What is alzheimer's disease?** [Consult. 5 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
5. SCHELTENS, Philip *et al.* - Alzheimer's disease. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 397:10284 (2021) 1577–1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
6. KINNEY, Jefferson W. *et al.* - Inflammation as a central mechanism in alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions**. ISSN 23528737. 4:2018) 575–590. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.014.
7. TUMMINIA, Andrea *et al.* - Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 19:11 (2018). doi: 10.3390/ijms19113306.
8. CRAFT, Suzanne *et al.* - Effects of regular and long-acting insulin on cognition and alzheimer's disease biomarkers: a pilot clinical trial. **Journal of Alzheimer's Disease**. ISSN 18758908. 57:4 (2017) 1325–1334. doi: 10.3233/JAD-161256.
9. ZHANG, Yun; SONG, Weihong - Islet amyloid polypeptide: another key molecule in alzheimer's pathogenesis? **Progress in Neurobiology**. ISSN 18735118. 153:2017) 100–120. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.03.001.
10. ZHANG, Jieyu *et al.* - An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 18728227. 124:2017) 41–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.024.
11. MILSTEIN, Joshua L.; FERRIS, Heather A. - The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. **Molecular Metabolism**. ISSN 22128778. 52:2021). doi: 10.1016/j.molmet.2021.101234.

12. ČATER, Maša; HÖLTER, Sabine M. - A pathophysiological intersection of diabetes and alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:19 (2022). doi: 10.3390/ijms231911562.
13. FERNANDEZ, Ana M.; TORRES-ALEMÁN, Ignacio - The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. **Nature Reviews Neuroscience**. ISSN 1471003X. 13:4 (2012) 225–239. doi: 10.1038/nrn3209.
14. Ś, EDZIKOWSKA, Aleksandra *et al.* - Insulin and insulin resistance in alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**. 22:2021) 9987. doi: 10.3390/ijms.
15. BURILLO, Jesús *et al.* - Insulin resistance and diabetes mellitus in alzheimer's disease. **Cells**. ISSN 20734409. 10:5 (2021). doi: 10.3390/cells10051236.
16. ARNOLD, Steven E. *et al.* - Brain insulin resistance in type 2 diabetes and alzheimer disease: concepts and conundrums. **Nature Reviews Neurology**. ISSN 17594766. 14:3 (2018) 168–181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
17. LEE, Cheng Che; HUANG, Chiung Chun; HSU, Kuei Sen - Insulin promotes dendritic spine and synapse formation by the PI3K/Akt/mTOR and Rac1 signaling pathways. **Neuropharmacology**. ISSN 00283908. 61:4 (2011) 867–879. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.06.003.
18. KIM, Eun Kyung; CHOI, Eui Ju - Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. **Archives of Toxicology**. ISSN 14320738. 89:6 (2015) 867–882. doi: 10.1007/s00204-015-1472-2.
19. MUNOZ, Lenka; AMMIT, Alaina J. - Targeting p38 MAPK pathway for the treatment of alzheimer's disease. **Neuropharmacology**. ISSN 00283908. 58:3 (2010) 561–568. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.11.010.
20. GUDALA, Kapil *et al.* - Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies. **Journal of Diabetes Investigation**. ISSN 20401116. 4:6 (2013) 640–650. doi: 10.1111/jdi.12087.
21. ARVANITAKIS, Zoe *et al.* - Diabetes mellitus and risk of alzheimer disease and decline in cognitive function. **Archives of Neurology**. ISSN 0003-9942. 61:5 (2004) 661. doi: 10.1001/archneur.61.5.661.
22. XU, W. L. *et al.* - Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study. **Neurology**. ISSN 0028-3878. 63:7 (2004) 1181–1186. doi: 10.1212/01.WNL.0000140291.86406.D1.

23. MIKLOSSY, Judith *et al.* - Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. **Neurobiology of Aging**. ISSN 01974580. 31:9 (2010) 1503–1515. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.019.
24. DEVI, Latha *et al.* - Mechanisms underlying insulin deficiency-induced acceleration of  $\beta$ -amyloidosis in a mouse model of alzheimer's disease. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 7:3 (2012). doi: 10.1371/journal.pone.0032792.
25. GRATUZE, Maud *et al.* - Insulin deprivation induces PP2A inhibition and tau hyperphosphorylation in hTau mice, a model of alzheimer's disease-like tau pathology. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 7:2017). doi: 10.1038/srep46359.
26. ROJAS, Milagros *et al.* - Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. **World Journal of Diabetes**. ISSN 1948-9358. 12:6 (2021) 745–766. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.745.
27. SHIEH, Jonathan Chang Cheng; HUANG, Pai Tsang; LIN, Yung Feng - Alzheimer's disease and diabetes: insulin signaling as the bridge linking two pathologies. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 57:4 (2020) 1966–1977. doi: 10.1007/s12035-019-01858-5.
28. PANDINI, Giuseppe *et al.* - Insulin has multiple antiamyloidogenic effects on human neuronal cells. **Endocrinology**. ISSN 00137227. 154:1 (2013) 375–387. doi: 10.1210/en.2012-1661.
29. PATEL, Vishvas N. *et al.* - Emerging pathophysiological mechanisms linking diabetes mellitus and alzheimer's disease: an old wine in a new bottle. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**. ISSN 25424823. 6:1 (2022) 349–357. doi: 10.3233/ADR-220021.
30. SCHUBERT, Markus *et al.* - Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. ISSN 0027-8424. 101:9 (2004) 3100–3105. doi: 10.1073/pnas.0308724101.
31. NAJEM, Dema *et al.* -  $A\beta$ -induced insulin resistance and the effects of insulin on the cholesterol synthesis pathway and  $A\beta$  secretion in neural cells. **Neuroscience Bulletin**. ISSN 19958218. 32:3 (2016) 227–238. doi: 10.1007/s12264-016-0034-9.
32. VANDAL, Milene *et al.* - Insulin reverses the high-fat diet-induced increase in brain  $A\beta$  and improves memory in an animal model of alzheimer disease. **Diabetes**. ISSN 1939327X. 63:12 (2014) 4291–4301. doi: 10.2337/db14-0375.
33. MICHAILEDIS, Michalis *et al.* - Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between alzheimer's disease and type 2 diabetes.

- International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:5 (2022). doi: 10.3390/ijms23052687.
34. SHIIKI, Takeshi *et al.* - Brain insulin impairs amyloid- $\beta$ (1-40) clearance from the brain. **Journal of Neuroscience**. ISSN 02706474. 24:43 (2004) 9632–9637. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2236-04.2004.
35. BAGLIETTO-VARGAS, David *et al.* - Diabetes and alzheimer's disease crosstalk. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. ISSN 18737528. 64:2016) 272–287. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.005.
36. RAD, Sima Kianpour *et al.* - Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of  $\beta$ -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and alzheimer's disease. **Drug Design, Development and Therapy**. ISSN 11778881. 12:2018) 3999–4021. doi: 10.2147/DDDT.S173970.
37. AVILA, Jesús *et al.* - Tau phosphorylation by GSK3 in different conditions. **International Journal of Alzheimer's Disease**. ISSN 20900252. 2012). doi: 10.1155/2012/578373.
38. LIU, Ying *et al.* - Deficient brain insulin signalling pathway in alzheimer's disease and diabetes. **Journal of Pathology**. ISSN 00223417. 225:1 (2011) 54–62. doi: 10.1002/path.2912.
39. CHENG, Clara M. *et al.* - Tau is hyperphosphorylated in the insulin-like growth factor-I null brain. **Endocrinology**. ISSN 00137227. 146:12 (2005) 5086–5091. doi: 10.1210/en.2005-0063.
40. ARAB, L. *et al.* - Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for alzheimer's disease. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 9:4 (2011) 693–705. doi: 10.2174/157015911798376334.
41. LIN, Ching Yu *et al.* - Elevated IgM against N $\epsilon$ -(Carboxyethyl)lysine-modified apolipoprotein AI peptide 141–147 in taiwanese with alzheimer's disease. **Clinical Biochemistry**. ISSN 18732933. 56:2018) 75–82. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.04.009.
42. MA, Lou Yan *et al.* - The research on the relationship of RAGE, LRP-1, and A $\beta$  accumulation in the hippocampus, prefrontal lobe, and amygdala of STZ-induced diabetic rats. **Journal of Molecular Neuroscience**. ISSN 15591166. 62:1 (2017) 1–10. doi: 10.1007/s12031-017-0892-2.

43. BEDSE, Gaurav *et al.* - Aberrant insulin signaling in alzheimer's disease: current knowledge. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662453X. 9:MAY (2015). doi: 10.3389/fnins.2015.00204.
44. MICHAILEDIS, Michalis *et al.* - Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between alzheimer's disease and type 2 diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 23:5 (2022). doi: 10.3390/ijms23052687.
45. SWARDFAGER, Walter *et al.* - A meta-analysis of cytokines in alzheimer's disease. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 68:10 (2010) 930–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
46. AKHTAR, Ansab; SAH, Sangeeta Palkhwal - Insulin signaling pathway and related molecules: role in neurodegeneration and alzheimer's disease. **Neurochemistry International**. ISSN 18729754. 135:2020). doi: 10.1016/j.neuint.2020.104707.
47. CRAFT, Suzanne *et al.* - Intranasal insulin therapy for alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: A pilot clinical trial. **Archives of Neurology**. ISSN 00039942. 69:1 (2012) 29–38. doi: 10.1001/archneurol.2011.233.
48. GRAVELING, Alex J.; DEARY, Ian J.; FRIER, Brian M. - Acute hypoglycemia impairs executive cognitive function in adults with and without type 1 diabetes. **Diabetes Care**. ISSN 01495992. 36:10 (2013) 3240–3246. doi: 10.2337/dc13-0194.
49. ROSENBLOOM, Michael H. *et al.* - A single-dose pilot trial of intranasal rapid-acting insulin in apolipoprotein E4 carriers with mild-moderate alzheimer's disease. **CNS Drugs**. ISSN 11791934. 28:12 (2014) 1185–1189. doi: 10.1007/s40263-014-0214-y.
50. TALBOT, Konrad *et al.* - Demonstrated brain insulin resistance in alzheimer's disease patients is associated with IGF-I resistance, IRS-I dysregulation, and cognitive decline. **Journal of Clinical Investigation**. ISSN 00219738. 122:4 (2012) 1316–1338. doi: 10.1172/JCI59903.
51. REGER, M. A. *et al.* - Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype. **Neurobiology of Aging**. ISSN 01974580. 27:3 (2006) 451–458. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.016.
52. ROSENBLOOM, Michael *et al.* - A phase II, single-center, randomized, double-Blind, placebo-controlled study of the safety and therapeutic efficacy of intranasal glulisine in amnesic mild cognitive impairment and probable mild alzheimer's disease. **Drugs and Aging**. ISSN 11791969. 38:5 (2021) 407–415. doi: 10.1007/s40266-021-00845-7.

53. CRAFT, Suzanne *et al.* - Effects of regular and long-acting insulin on cognition and alzheimer's disease biomarkers: a pilot clinical trial. **Journal of Alzheimer's Disease**. ISSN 18758908. 57:4 (2017) 1325–1334. doi: 10.3233/JAD-161256.
54. CRAFT, Suzanne *et al.* - Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial. **JAMA Neurology**. ISSN 21686157. 77:9 (2020) 1099–1109. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1840.
55. MENG, Lei *et al.* - Type 2 diabetes mellitus drugs for alzheimer's disease: current evidence and therapeutic opportunities. **Trends in Molecular Medicine**. ISSN 1471499X. 26:6 (2020) 597–614. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.002.
56. FARR, Susan A. *et al.* - Metformin improves learning and memory in the samp8 mouse model of alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**. ISSN 18758908. 68:4 (2019) 1699–1710. doi: 10.3233/JAD-181240.
57. HETTICH, Moritz M. *et al.* - The anti-diabetic drug metformin reduces BACE1 protein level by interfering with the MIDI complex. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 9:7 (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0102420.
58. KICKSTEIN, Eva *et al.* - Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 00278424. 107:50 (2010) 21830–21835. doi: 10.1073/pnas.0912793107.
59. BARINI, Erica *et al.* - Metformin promotes tau aggregation and exacerbates abnormal behavior in a mouse model of tauopathy. **Molecular Neurodegeneration**. ISSN 17501326. 11:1 (2016). doi: 10.1186/s13024-016-0082-7.
60. LUCHSINGER, Jose A. *et al.* - Hyperinsulinemia and risk of alzheimer disease. **Neurology**. ISSN 00283878. 63:7 (2004) 1187–1192. doi: 10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87.
61. KUAN, Yi Chun *et al.* - Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 18784216. 79:2017) 77–83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.002.

62. MOORE, Eileen M. *et al.* - Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. **Diabetes Care**. ISSN 01495992. 36:10 (2013) 2981–2987. doi: 10.2337/dc13-0229.
63. **Clinical trials** - [Consult. 25 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov>
64. WATSON, G. Stennis *et al.* - Preserved cognition in patients with early alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**. ISSN 10647481. 13:11 (2005) 950–958. doi: 10.1097/00019442-200511000-00005.
65. ESCRIBANO, Luis *et al.* - Rosiglitazone rescues memory impairment in alzheimer’s transgenic mice: mechanisms involving a reduced amyloid and tau pathology. **Neuropsychopharmacology**. ISSN 0893133X. 35:7 (2010) 1593–1604. doi: 10.1038/npp.2010.32.
66. LI, Huajie *et al.* - Insulin degrading enzyme contributes to the pathology in a mixed model of type 2 diabetes and alzheimer’s disease: possible mechanisms of IDE in T2D and AD. **Bioscience Reports**. ISSN 15734935. 38:1 (2018). doi: 10.1042/BSR20170862.
67. RISNER, M. E. *et al.* - Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate alzheimer’s disease. **Pharmacogenomics Journal**. ISSN 1470269X. 6:4 (2006) 246–254. doi: 10.1038/sj.tpj.6500369.
68. GOLD, Michael *et al.* - Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer’s disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**. ISSN 14208008. 30:2 (2010) 131–146. doi: 10.1159/000318845.
69. YU, Yang *et al.* - Insulin sensitizers improve learning and attenuate tau hyperphosphorylation and neuroinflammation in 3xTg-AD mice. **Journal of Neural Transmission**. ISSN 14351463. 122:4 (2015) 593–606. doi: 10.1007/s00702-014-1294-z.
70. SATO, Tomohiko *et al.* - Efficacy of PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone in mild alzheimer disease. **Neurobiology of Aging**. ISSN 01974580. 32:9 (2011) 1626–1633. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.009.
71. GELDMACHER, David S. *et al.* - A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with alzheimer disease. **Archives of Neurology**. ISSN 00039942. 68:1 (2011) 45–50. doi: 10.1001/archneurol.2010.229.



72. TUMMINIA, Andrea *et al.* - Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 19:11 (2018). doi: 10.3390/ijms19113306.
73. PARTHSARATHY, Vadivel; HÖLSCHER, Christian - Chronic treatment with the GLPI analogue liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 8:3 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0058784.
74. QI, Liqin *et al.* - Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  pathway in an amyloid  $\beta$  protein induced alzheimer disease mouse model. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 783:2016) 23–32. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.052.
75. YANG, Yan *et al.* - Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates alzheimer-associated tau hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes. **Journal of Alzheimer's Disease**. ISSN 18758908. 37:3 (2013) 637–648. doi: 10.3233/JAD-130491.
76. CHEN, Shuyi *et al.* - Liraglutide improves water maze learning and memory performance while reduces hyperphosphorylation of tau and neurofilaments in APP/PS1/Tau triple transgenic mice. **Neurochemical Research**. ISSN 15736903. 42:8 (2017) 2326–2335. doi: 10.1007/s11064-017-2250-8.
77. GEJL, Michael *et al.* - In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-I analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 16634365. 8:MAY (2016). doi: 10.3389/fnagi.2016.00108.
78. MULLINS, Roger J. *et al.* - A pilot study of exenatide actions in alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**. ISSN 15672050. 16:8 (2019) 741–752. doi: 10.2174/1567205016666190913155950.
79. KOSARAJU, Jayasankar *et al.* - Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced alzheimer's disease. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. ISSN 00223573. 65:12 (2013) 1773–1784. doi: 10.1111/jphp.12148.
80. KOSARAJU, Jayasankar *et al.* - Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced alzheimer's disease. **Neuropharmacology**. ISSN 18737064. 72:2013) 291–300. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.008.

81. ISIK, Ahmet Turan *et al.* - The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without alzheimer's disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**. ISSN 18728227. 123:2017) 192–198. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.010.