

Capítulo 28

USO DE AGONISTAS MUSCARÍNICOS M1 NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

LUÍZA FARIA VASQUES¹

MARIA VITÓRIA FAGUNDES RODRIGUES¹

MARIA VITÓRIA GAUDÊNCIO DE MELO COSTA¹

MARIANA ARAÚJO GUIMARÃES¹

1. *Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.*

Palavras Chave: Doença de Alzheimer; Receptor muscarínico M1; Agonistas colinérgicos.



10.59290/978-65-6029-006-8.28

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é um fenômeno universal que gera novas preocupações com relação às demandas geradas pelos idosos na esfera da saúde (KALACHE *et al.*, 1987). As demências pertencem a um grupo de doenças que se manifestam preferencialmente nesse grupo populacional, e levam a uma queda drástica na qualidade de vida dos envolvidos (NIA, 2022). Nesse quadro, ocorre um declínio da função cognitiva do cérebro, ou seja, uma redução dos processos mentais envolvidos na capacidade de pensamento, na memória e no raciocínio, além de ser uma condição marcada pela perda de diversas habilidades comportamentais. A forma mais frequente de demência em idosos é o Alzheimer, com cerca de 35.6 milhões de indivíduos diagnosticados no mundo. Portanto, essa doença mostra-se muito relevante no cenário atual, tendo em vista os diversos prejuízos para a qualidade de vida dos portadores e o fato do número de pessoas com Alzheimer com mais de 65 anos duplicar a cada 5 anos (CDC, 2020).

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela morte neuronal, geralmente manifestada a partir dos 65 anos de idade. Seu início é marcado por perda de memória recente, entretanto, por se tratar de uma doença que acomete mais idosos, os sintomas podem ser confundidos com consequências normais da senilidade (NHS, 2021). Com o avanço da doença, a aprendizagem e o planejamento ficam debilitados podendo evoluir para alterações na personalidade e para dificuldade de reconhecer entes próximos. Nos estágios finais, o paciente torna-se incapaz de se comunicar (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023).

Apesar de a fisiopatologia da doença ainda não estar completamente esclarecida, já se sabe

que o cérebro dos indivíduos com DA passa por uma intensa perda sináptica e morte neuronal. Nesse sentido, já existem certas evidências e diversos estudos, ainda em desenvolvimento, que buscam esclarecer o motivo das defasagens cognitivas apresentadas pelos acometidos. Dentre os estudos sobre a fisiopatologia da DA, ressaltam-se se alguns achados que contribuíram muito para a compreensão dos efeitos da doença. Diante disso, uma constatação importante foi a descoberta de uma mutação em um gene encontrado no cromossomo 21 responsável pela Proteína Precursora do Amilóide (APP) em indivíduos com DA. A APP é a proteína transmembrana mais comum no SNC e ela é metabolizada em Proteína Beta Amilóide. Em cérebros saudáveis há um equilíbrio entre a formação e a degradação desse substrato, mas em indivíduos com a doença, devido ao desequilíbrio na produção de APP, ocorre um acúmulo anormal da Proteína Beta Amilóide, formando lesões extracelulares denominadas Placas Neuríticas (CAIXETA, 2012).

O acúmulo da Proteína Beta Amilóide e a consequente formação dessas placas, gera efeitos deletérios nos neurônios, causando disfunção mitocondrial e estresse oxidativo. Além disso, a presença das placas ativa o sistema imunológico gerando um processo inflamatório. Outro achado importante presente nos encefalos de pacientes com DA, são agregados de uma proteína denominada TAU. Diversos estudos demonstram que, em cérebros acometidos pela doença, essa proteína sofre hiperfosforilação e perde sua função ideal de estabilização e organização dos microtúbulos. Essa alteração leva a uma mudança na morfologia dos neurônios e prejudica o transporte intracelular de proteínas importantes para a integridade e para o funcionamento destes, prejudicando a homeostase dessas células (CAIXETA, 2012). Além disso, já se sabe que o cérebro de pacientes com a doença apresenta atrofia cortical difusa, ou

seja, há uma diminuição da massa encefálica (FALCO *et al.*, 2016). Essa redução acomete intensamente o hipocampo, região responsável pela formação de novas memórias, o que evidencia um sintoma muito relevante da DA. Conclui-se então, que todos esses eventos avaliados levam à morte neuronal e a consequente diminuição de sinapses, fundamentando diversas características clínicas da DA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023).

Outro estudo relevante que busca fundamentar as alterações observadas na DA, é sobre a via colinérgica. Sabe-se que em pacientes com DA, o cérebro apresenta redução da atividade desta via. Nesse sentido, ressalta-se que modificações neuroquímicas primárias no sistema colinérgico têm sido observadas em cérebros de doentes de Alzheimer, sugerindo uma disfunção colinérgica envolvida nas alterações de memória, aprendizagem, atenção e outros processos cognitivos comuns afetados nesses pacientes (VENTURA *et al.*, 2010). Tais alterações levam à degeneração dos neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal e suas projeções para o córtex e o hipocampo, gerando prejuízo tanto para a quantidade de receptores muscarínicos quanto para a sinalização intracelular induzida por esses receptores (POTTER *et al.*, 2011). Sustentando isso, estudos *post mortem* de pacientes com DA confirmaram perdas significativas no número de neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal e eferentes corticais e reduções na atividade da colina-acetiltransferase, enzima que catalisa a formação de acetilcolina, sendo possível relacionar esse conhecimento às manifestações clínicas observadas nessa neuropatia degenerativa, uma vez que esses *déficits* colinérgicos desempenham um papel fundamental nas deficiências cognitivas subjacentes, bem como em alguns dos sintomas comportamentais e psiquiátricos (PAPPAS *et al.*, 2000). Sendo assim, é de extrema importância compreender a fisiologia da via colinérgica, principal-

mente sobre a acetilcolina, que é o mediador químico fundamental dessa via de sinapses no sistema nervoso central, no sistema nervoso periférico e também na junção neuromuscular (BRUNEAU & AKAABOUNE, 2006). A Acetilcolina (ACh), seus receptores e as enzimas responsáveis por sua síntese e degradação constituem o sistema de neurotransmissão colinérgica. A acetilcolinesterase (AChE) é a enzima de maior eficiência catalítica conhecida na atualidade (JOSÉ *et al.*, 2009). Dentre os subtipos de receptores colinérgicos, cabe ressaltar para melhor compreensão da fisiopatologia da DA, os muscarínicos, que no sistema nervoso central (SNC) estão envolvidos em funções cognitivas como memória, aprendizado e atenção, em respostas emocionais, na modulação do estresse, no sono e na vigília. O receptor muscarínico M1 (M1R) é o principal receptor do SNC, constituindo cerca de 50% dos receptores colinérgicos muscarínicos presentes no hipocampo (VENTURA *et al.*, 2010).

O conhecimento desse sistema permite compreender os fundamentos do padrão atual de tratamento da DA, sendo a inibição da AChE a principal estratégia utilizada na terapêutica consolidada, a fim de aumentar a quantidade do neurotransmissor ACh (PETRONILHOA *et al.*, 2011). Porém, além de ser uma terapia apenas sintomática, a eficácia dos inibidores de acetilcolinesterase não é absoluta, uma vez que ao inibir a degradação da ACh, aumentam a sua disponibilidade de maneira sistêmica, o que pode gerar, de forma não seletiva, a ativação de todos os subtipos de receptores de ACh, levando a múltiplos efeitos colaterais relacionados ao mecanismo, mais comumente a diarreia (YIN *et al.*, 2022).

Tendo em vista que o principal desafio do tratamento da DA pelos inibidores de acetilcolinesterase é a ausência de seletividade e a alta ocorrência de efeitos colaterais, demonstra-se a importância de um conhecimento pleno do sis-

tema colinérgico para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças com o acometimento cognitivo. Um dos estudos para a otimização das opções de tratamento atuais é sobre o uso de agonistas de receptores muscarínicos pós-sinápticos, em particular os agonistas de M1R, que estão mais envolvidos na função cognitiva quando comparado com os outros receptores muscarínicos, ou seja, M2 e M3, os quais estão mais associados a efeitos colaterais periféricos (BAKKER *et al.*, 2021). Essa seletividade pode permitir uma terapêutica com uma dosagem mais alta e com menos efeitos adversos, o que pode contribuir para a melhora de certos sintomas cognitivos e comportamentais. Portanto, agonistas seletivos para os receptores M1 podem ser drogas promissoras para o tratamento de distúrbios cognitivos, como a DA, ressaltando-se assim a importância de estudos que avaliem a segurança, a tolerabilidade, a farmacocinética e a farmacodinâmica do uso desses medicamentos.

O objetivo desta revisão foi analisar e descrever os resultados obtidos nos estudos publicados na literatura sobre o uso de agonistas muscarínicos no tratamento da insuficiência cognitiva associada à DA.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de março a maio de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores em inglês e português: “*Alzheimer Disease AND Receptor Muscarinic M1*”, “*Alzheimer Disease AND Cholinergic Agonists*”, “*Receptor Muscarinic M1 AND Cholinergic Agonists*” e “*Alzheimer Disease AND Receptor Muscarinic M1 AND Cholinergic Agonists*”. Desta busca foram encontrados 260 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período de 2013 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo ensaio clínico randomizado controlado disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 09 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os resultados obtidos a respeito do uso de agonistas muscarínicos no tratamento de insuficiência cognitiva associada à DA e possíveis desenvolvimento de novos fármacos, bem como o parâmetro atual de pesquisas na área, visto que o tema ainda não é de ampla discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura diversos estudos sobre a aplicabilidade de medicamentos agonistas M1 seletivos, parcialmente seletivos e também sobre a modulação alostérica positiva desses receptores M1. Dentre os achados estudados, todos encontram-se ainda em desenvolvimento e os medicamentos não foram de fato introduzidos a pessoas que cursam com DA, mas destacam a importância dos dados para esse nicho específico. Nesse sentido, os grupos selecionados foram semelhantes em todas as temáticas, baseando-se em indivíduos saudáveis de diferentes faixas etárias, grupos com debilidades específicas (fumantes, esquizofrênicos) e animais. Os estudos se classificam como randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e demonstram seriedade nos vieses de seleção e exclusão de indivíduos, sistematizando as in-

formações de maneira pertinente, de modo a tornar evidente os pontos fortes de cada medicamento e também as limitações ainda existentes. Destarte, serão descritos, posteriormente, os resultados específicos encontrados em cada pesquisa.

Modulação alostérica positiva (PAMs)

A modulação alostérica positiva consiste na ligação do PAM a um sítio topograficamente diferente do sítio de ligação do ligante natural, produzindo uma mudança de conformação no receptor ao aumentar sua afinidade pelo agonista seletivo. Dessa maneira, um receptor M1 PAM apresenta seletividade de subtipo e não ativa o próprio receptor, por isso, na ausência de acetilcolina, não terá efeitos, o que gera uma resposta semelhante fisiologicamente. O PAM pode gerar um aumento na atividade de vias específicas, não influenciando nas demais, o que pode implicar em uma maior especificidade na ação farmacológica. No estudo analisado, foi citado o primeiro agonista seletivo do receptor M1 PAM, o Ácido Benzil Quinolona Carboxílico (BQCA), porém, como desvantagem, ele superestimula o receptor M1. Logo, apesar da especificidade, é capaz de causar sérios efeitos colaterais. Baseado nessas evidências, o artigo relata que o desenvolvimento de PAMs para o receptor M1 parte da otimização molecular do BQCA e está em aprimoramento, podendo resultar, futuramente, em um tratamento promissor.

Composto VU486846

Esse composto foi criado a partir da evolução do núcleo de quinolona de BQCA. O VU486846 é mais seletivo em receptores M1 do que para M2 e M5. O estudo foi realizado com dois grupos, um com indivíduos jovens e outro com indivíduos idosos. A administração oral de 1 mg/kg de VU486846 causa um aumento na taxa de reconhecimento em relação ao

placebo, efeito que apresenta relação direta quando a dose é aumentada até 3 mg/kg. Demonstrando, assim, que o composto gera um significativo aumento na função cognitiva de processamento de memória e reconhecimento de objetos. O artigo fez uma comparação da administração do presente composto com a risperidona, demonstrando que quando administrada sozinha, o percentual de paralisia é bem baixo, mas, quando administrado com o medicamento analisado, o efeito de paralisia é inexistente. Dessa forma, a restauração do condicionamento e das funções cognitivas relacionadas pode ser observada em função da dose de VU0486846. Não houve efeitos colinérgicos ou efeitos adversos pronunciados em geral, o que é muito positivo, demonstrando que o composto gera um aumento na capacidade cognitiva e apresenta um excelente perfil farmacológico. No entanto, pesquisadores constataram que em humanos ele apresenta baixa permeabilidade ao SNC e alto metabolismo, por isso não deve continuar como candidato clínico. Nesse sentido, encontra-se em desenvolvimento uma otimização molecular do composto, caracterizando o agonista parcial do receptor M1 seletivo, o HTL0018318. Após 10 dias de tratamento, a medicação foi associada a melhorias no número de testes cognitivos (VARGAS & SOLEY, 2021). No geral, teve efeitos mais consistentes em domínios cognitivos em idosos em comparação com adultos mais jovens, o que caracteriza um perfil compactuante com a DA, visto que é uma enfermidade que acomete pessoas de idade mais avançada.

Agonista parcial M1 seletivo: HTL0018318

Foram encontrados dois estudos que se aprofundaram em estudá-lo. Além disso, o potencial do agonista parcial HTL0018318 também foi citado no estudo TAL já citado nesta revisão. No primeiro artigo analisado, redigido

em 2020, os testes foram realizados em dois grupos de indivíduos saudáveis: um com jovens e um com idosos. Os principais efeitos adversos reportados pelos participantes mais jovens foram diarreia, náusea, vômito, dor de cabeça e hipertensão, porém, os efeitos aparentemente aumentaram em função do aumento da dose administrada. Já nos participantes mais velhos, foi observada cefaleia, hiperhidrose, hipertensão e sintomas intestinais semelhantes aos relatados pelos jovens. A hiperhidrose e a hipertensão foram reportadas com mais frequência em pacientes que tomaram uma dosagem maior. Com essa mesma dosagem, também foi relatado o aumento da frequência cardíaca, o que condiz com os efeitos gerados com a ativação dos receptores muscarínicos M1 no sistema cardiovascular. Além disso, foram observadas melhoras significativas em processos cognitivos, como memória e função executiva, principalmente nos participantes idosos. O agonista foi, em geral, bem aceito pelos dois grupos e os efeitos colaterais foram amenos. O segundo estudo analisado, publicado em 2021, também apresentou resultados satisfatórios e similares ao de 2020, não apresentando nenhuma inovação além do que já havia sido publicado. Os testes foram realizados com o mesmo padrão de indivíduos e os EAs observados foram semelhantes. Sendo assim, ainda não é possível chegar a nenhuma conclusão definitiva sobre seus efeitos pró-cognitivos, podendo eles ser superestimados ou subestimados nos estudos. Logo, os dados encontrados em ambas as literaturas precisam ser interpretados com cautela, dado ao pequeno tamanho da amostra e a ausência de efeitos relevantes nos biomarcadores da função cognitiva.

Modulador alostérico muscarínico M1: TAK-071

Nesse estudo, foram obtidos resultados positivos e poucas adversidades. A seleção ba-

seou-se em indivíduos jovens e saudáveis, sem nenhuma condição prévia. O modulador demonstrou uma boa segurança e alta tolerabilidade. Não foram relatadas mortes ou efeitos adversos graves. Quanto à farmacologia, TAK-071 apresentou uma longa meia vida, combinada com uma excelente penetração no cérebro, não havendo efeitos dos alimentos na exposição sistêmica. A conectividade funcional do cérebro foi significativamente reduzida após a administração de TAK-071 em altas doses e foi ainda aumentada com a coadministração de donepezil (ACHEis) (YIN *et al.*, 2021).

Agonista parcial seletivo de M1: HTL9936

O estudo foi realizado em camundongos. Foi administrado aos roedores a escopolamina, para induzir a amnésia, sendo revertida pela utilização do HTL9936. Seu efeito teve uma intensidade similar ao donepezil (inibidor da acetilcolinesterase), que já é utilizado no tratamento da DA em experimentos que não envolvem a escopolamina. Foi observada uma importante melhora na memória de trabalho e no reconhecimento de novos objetos após a sua administração. Um resultado significativo quando comparado aos ratos que receberam donepezil ou galantamina (BROWN *et al.*, 2021). O HTL9936 mostrou-se benéfico em uma variedade de modelos para avaliar a cognição.

Agonista M1 seletivo: GSK1034702

A literatura analisada relata que o GSK1034702 aumenta o disparo de células na região CA1 do hipocampo e em roedores, foi capaz de reverter a amnésia induzida por escopolamina (estudo citado acima). Baseado nesse achado pertinente, o estudo selecionou 70 fumantes saudáveis em abstinência de nicotina, visto que em fumantes crônicos uma abstinência de pelo menos 12 horas pode reduzir a função cognitiva basal. O medicamento foi bem to-

lerado quanto à segurança e os principais efeitos colaterais foram hipersecreção salivar, náuseas, dor de cabeça, fadiga e flatulência. Esses efeitos foram considerados leves e tiveram um pequeno aumento com o ajuste de dose (de 4mg para 8mg). É sabido que o desempenho cognitivo de fumantes em abstinência é reduzido pela ausência de nicotina, dessa maneira, ao administrar doses de 8 mg nos indivíduos, foi observada uma melhora em recordações imediatas, não havendo interferências na recuperação tardia na memória ou em outras tarefas cognitivas. Posto isso, fica claro que os testes com GSK1034702 em animais demonstraram melhorar o aprendizado e memória. No entanto, não se sabe se esses efeitos pró cognitivos poderiam ser observados em humanos, devido à escassez de ligantes disponíveis para a sondagem de subtipos de receptores muscarínicos (NATHAN *et al.*, 2012).

KarXT (associação de xanomelina com tróspio)

O desenvolvimento da xanomelina (agonista muscarínico M1 e M4) foi interrompido devido a níveis significativos de eventos adversos colinérgicos. Além de estimular a central M1 e M4, a xanomelina também estimula os receptores muscarínicos de acetilcolina localizados no tecido periférico, que provavelmente medeiam esses efeitos adversos colinérgicos. O KarXT combina a xanomelina com tróspio, um antagonista pan-muscarínico restrito à periferia, capaz de mitigar os efeitos adversos. Nesse estudo, foram analisadas as taxas de cinco EAs colinérgicos pré-especificados (náuseas, vômitos, diarreia, sudorese excessiva e hipersecreção salivar), sendo comparados os resultados entre o KarXT e a xanomelina sozinha. Na metodologia, foram selecionados 70 indivíduos saudáveis e jovens, sem condições prévias. Houve uma redução de 46% na incidência de quaisquer EAs colinérgicos relatados pelos in-

divíduos tratados com KarXT em comparação com a xanomelina isoladamente. Não ocorreram episódios de síncope em indivíduos tratados com a medicação, logo, foi constatado que o tróspio é realmente eficaz na mitigação de EAs colinérgicos, o que é de extrema importância para a adesão e tolerabilidade da medicação. A análise farmacocinética revela, ainda, que o tróspio não afetou o perfil farmacocinético da xanomelina. Na fase 2 do estudo, realizada com pacientes esquizofrênicos, foi utilizada uma etapa inicial de titulação da dose, incluindo um braço placebo paralelo, que melhorou a interpretação dos eventos relacionados ao medicamento (BREIER *et al.*, 2023). Desse modo, é fato que o estudo apresenta potenciais resultados, no entanto, foi relatada falta de sensibilidade nas medidas VAS usadas, sendo necessário um período de tratamento mais longo para informar reduções dependentes do tempo em AEs colinérgicos. O KarXT está atualmente sob investigação em estudos de fase 3 para pacientes com esquizofrenia e em ensaios de pacientes com psicose relacionada à demência, demonstrando ser um potencial tratamento pró-cognitivo para pacientes com DA.

Os resultados analisados no conjunto de artigos se mostraram promissores e de grande relevância para a comunidade científica, o que confirma o interesse em uma profunda investigação dos compostos citados. No entanto, muitos deles pertencem a estudos pilotos e foram realizados com uma amostra pequena de indivíduos, sendo necessária, por unanimidade, a replicação dos estudos com amostras maiores, otimizando a metodologia e buscando por resoluções mais promissoras.

CONCLUSÃO

A DA é uma neuropatia progressiva em que ocorre o comprometimento neuronal em função

de múltiplas alterações no sistema nervoso, dentre elas a redução da atividade colinérgica, resultando no déficit cognitivo em seus portadores. Até o presente momento, ainda não foi descoberta cura ou impedimento do avanço dos sintomas, porém, estudos científicos estão caminhando progressivamente em busca da mitigação máxima dos sintomas. O tratamento para a enfermidade está em constante evolução, mas atualmente é apenas sintomático e consiste na utilização de inibidores da acetilcolinesterase, com o objetivo de prolongar a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica, e, consequentemente, amenizar os sintomas cognitivos. Entretanto, apesar do tratamento existente ser benéfico para seus usuários, ainda existem diversas limitações a seu respeito, sendo a falta de seletividade e a ocorrência frequente de efeitos adversos, as principais. Perante o exposto, mostrou-se necessária a busca por novas alternativas, incluindo a criação de novos fármacos e descobertas a respeito de novos mecanismos de defesa contra a patologia. Dessa maneira, a comunidade científica ao redor do mundo caminha em constante evolução para a desenvoltura de novas tecnologias.

A descoberta da utilização de receptores muscarínicos M1 é vista como uma possível alternativa na busca de otimização ao tratamento da DA. Esses receptores são amplamente expressos em áreas cerebrais associadas à memória e a função cognitiva, e, diante disso, novos possíveis fármacos e compostos agonistas seletivos estão em diferentes fases de desenvolvimento e testes. O desenvolvimento de PAMs para o receptor M1 demonstra um grande interesse despertado no manejo dos sintomas cognitivos da doença, uma vez que ocasiona maior especificidade em sua ação, embora ainda apresente efeitos colaterais significativos. Por isso, o padrão buscado de maior relevância no desenvolvimento de PAMs é a modulação da via colinérgica relacionada aos receptores M, porém,

sem exacerbar de modo prejudicial a resposta dessa via.

O composto VU0486846 se mostra como uma boa opção farmacológica no tratamento da DA, uma vez que possui todas as características necessárias para a estimulação do receptor M1: seletivo, não agonista e sem ação no sítio ostotérico. A partir dos ensaios realizados, foi possível obter um aumento na capacidade cognitiva de processamento de memória e reconhecimento de objetos. Ademais, não demonstrou toxicidade colinérgica ou aparecimento de efeitos adversos significativos em testes pré-clínicos. Entretanto, não foi descoberta uma formulação de maior concentração do composto, o que impede sua demonstração clínica.

Os estudos focados em agonistas M1 seletivos – HTL0018318, HTL9936, GSK1034702 – apesar de apresentarem dados encorajadores para a prosperidade dos compostos no tratamento, necessitam ainda de reaplicações de testes e aperfeiçoamento das técnicas, visto que foram obtidos dados incertos e questionamentos não solucionados, além de serem estudos iniciais e pilotos.

O fármaco KarXT e o modulador TAK-071, embora tenham apresentado seguranças favoráveis e otimizadas, ainda se mostram necessários de novos estudos e avaliações clínicas adicionais, para que seja possível elucidar ainda mais suas eficácias, tolerabilidade, farmacocinética e segurança.

Em suma, esta revisão sistemática elucidada que o presente cenário na terapia cognitiva na DA se mostra promissor e em constante evolução. O aprofundamento em receptores muscarínicos M1 está em progresso e, até o momento, apresentando dados promissores para uma futura diminuição dos sintomas cognitivos. Todavia, a comunidade científica ainda possui um extenso caminho a ser percorrido, em que novos estudos devem ser realizados para que haja garantia do sucesso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. ALZ. Disponível em: <https://www.alz.org/brain_portuguese/01.asp>. Acesso em 04 mai. 2023.
- BAKKER, C. *et al.* Safety, pharmacokinetics and exploratory pro-cognitive effects of HTL0018318, a selective M1 receptor agonist, in healthy younger adult and elderly subjects: a multiple ascending dose study. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 13, n. 1, p. 87, 2021.
- BREIER, A. *et al.* Evidence of Tropicam's Ability to Mitigate Cholinergic Adverse Events Related to Xanomeline: Phase 1 Study Results. *Psychopharmacology*, v. 240, n. 5, 2023.
- BROWN, A.J.H. *et al.* From structure to clinic: Design of a muscarinic M1 receptor agonist with potential to treatment of Alzheimer's disease. *Cell*, v. 184, n. 24, p. 5886.e22, 2021.
- BRUNEAU, E.G. & AKAABOUNE, M. Running to Stand Still: Ionotropic Receptor Dynamics at Central and Peripheral Synapses. *Molecular Neurobiology*, v. 34, n. 2, p. 137, 2006.
- CAIXETA, L. *Doenças de Alzheimer*. Porto Alegre: ArtMed, 2012.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Alzheimer's Disease and Related Dementia. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/aging/aginginfo/alzheimers.htm>>. Acesso em 04 mai. 2023.
- FALCO, A.D. *et al.* Alzheimer's Disease: Etiological Hypotheses and Treatment Perspectives. *Química Nova*, v. 39, n. 1, p. 63, 2016.
- JÓSE, A.S. *et al.* Sensitivity of young rats to nicotine exposure: Physiological and biochemical parameters. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 72, n. 1, p. 242, 2009.
- KALACHE, A. *et al.* O Envelhecimento Da População Mundial: Um Desafio Novo. *Revista De Saúde Pública*, v. 21, n. 3, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, p. 200, 1987.
- NATHAN, P.J. *et al.* The Potent M1 Receptor Allosteric Agonist GSK1034702 Improves Episodic Memory in Humans in the Nicotine Abstinence Model of Cognitive Dysfunction. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 16, n. 4, p. 721, 2012.
- NIA. National Institute on Aging. What Is Dementia? Symptoms, Types, and Diagnosis. 2022. Disponível em: <<https://www.nia.nih.gov/health/what-is-dementia>>. Acesso em 04 mai. 2023.
- NHS. National Health Service. Alzheimer's disease. 2021. Disponível em: <<https://www.nhs.uk/conditions/alzheimers-disease/>>. Acesso em: 04 mai. 2023.
- PAPPAS, B.A. *et al.* Choline acetyltransferase activity and cognitive domain scores of Alzheimer's patients. *Neurobiology of Aging*, v. 21, n. 1, p. 11, 2000.
- PETRONILHOA, E.C. *et al.* Acetilcolinesterase: Alzheimer e guerra química. *Ciência e Tecnologia*, 2011.
- POTTER, P.E. *et al.* Pre-and postsynaptic cortical cholinergic deficits are proportional to amyloid plaque presence and density at preclinical stages of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, v. 122, n. 1, p. 49, 2011.
- VARGAS, R. & SOLEY, J. Modulación Alostérica Positiva selectiva para el receptor muscarínico M1: descubrimiento y desarrollo del compuesto VU0486846 y su importancia para el desarrollo de tratamientos para el Alzheimer y la Esquizofrenia. *ARS pharmaceutica*, Granada, v. 62, n. 1, p. 90, 2021.
- VENTURA, A.L. *et al.* Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 37, n. 2, p. 66, 2010.
- YIN, W. *et al.* Safety, pharmacokinetics and quantitative EEG modulation of TAK-071, a novel muscarinic M1 receptor positive allosteric modulator, in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 88, n. 2, p. 600, 2022.