

## **DOENÇA DE ALZHEIMER: UM ESTUDO SOBRE OS AVANÇOS TERAPÊUTICOS**

Matheus Manhães Moreira <sup>1</sup>, Leticia Martinussi <sup>2</sup>, Gabrielle Pinheiro de Andrade <sup>2</sup>, Érica Milene Tibola <sup>2</sup>, Ângela Maria Arantes Vieira <sup>3</sup>, Gabriel de Oliveira e Silva Favero <sup>4</sup>, Janaína do Vale Lopes <sup>5</sup>, Maria Fernanda de Quadros Barros <sup>6</sup>, Guilherme Toledo Lima <sup>7</sup>, Ana Clara Mazzini Ribeiro <sup>7</sup>, Ana Clara Serrato Fernandes <sup>8</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1686-1696>

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 14 de Novembro de 2024

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

A Doença de Alzheimer (DA) tem se consolidado como um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI, refletindo o envelhecimento global da população. Com sua prevalência crescente, a DA se tornou a principal causa de demência, caracterizando-se pela perda progressiva de memória, funções cognitivas e habilidades motoras, comprometendo drasticamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além do impacto psicológico e social, a doença acarreta elevados custos econômicos, tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde, devido à necessidade de cuidados contínuos e especializados. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a qual investigou sobre o manejo da Doença de Alzheimer, para avaliar a eficácia terapêutica, pela coleta de dados nas plataformas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, dos últimos 5 anos. Assim, é evidente que o tratamento da doença de Alzheimer pode se beneficiar de uma abordagem integrada, combinando diferentes modalidades terapêuticas para otimizar os resultados clínicos e promover a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, os estudos revisados também revelam a necessidade de mais investigações, especialmente em relação à eficácia a longo prazo das terapias farmacológicas, à avaliação de eventos adversos raros e ao aprimoramento das intervenções dietéticas e comportamentais. Estudos mais amplos, de maior duração e com amostras mais heterogêneas são fundamentais para consolidar as evidências sobre as intervenções no manejo da doença de Alzheimer e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas.

**Palavras-chave:** Neurologia; Doença de Alzheimer; Manejo.

# ALZHEIMER'S DISEASE: A STUDY ON THERAPEUTIC ADVANCES

## ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) has established itself as one of the greatest public health challenges of the 21st century, reflecting the global aging of the population. With its increasing prevalence, AD has become the main cause of dementia, characterized by the progressive loss of memory, cognitive functions and motor skills, drastically compromising the quality of life of affected individuals. In addition to the psychological and social impact, the disease entails high economic costs, both for patients and health systems, due to the need for continuous and specialized care. This is a systematic review of the literature, which investigated the management of Alzheimer's Disease, to evaluate therapeutic efficacy, by collecting data on the platforms PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE and Scielo, over the last 5 years. Thus, it is clear that the treatment of Alzheimer's disease can benefit from an integrated approach, combining different therapeutic modalities to optimize clinical results and promote patients' quality of life. However, the studies reviewed also reveal the need for further investigation, especially regarding the long-term effectiveness of pharmacological therapies, the evaluation of rare adverse events, and the improvement of dietary and behavioral interventions. Larger, longer-lasting studies with more heterogeneous samples are essential to consolidate evidence on interventions in the management of Alzheimer's disease and to develop personalized therapeutic strategies.

**Keywords:** Neurology; Alzheimer's disease; Management.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>FAMINAS BH, <sup>2</sup>UNIDEP, <sup>3</sup>Unigranrio Afya, <sup>4</sup>UNAERP, <sup>5</sup>FESAR, <sup>6</sup>UNIFAA, <sup>7</sup>UNITPAC, <sup>8</sup>UNIRV.

**Autor correspondente:** *Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara nepomucenolucas@hotmail.com*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A Doença de Alzheimer (DA) tem se consolidado como um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI, refletindo o envelhecimento global da população. Com sua prevalência crescente, a DA se tornou a principal causa de demência, caracterizando-se pela perda progressiva de memória, funções cognitivas e habilidades motoras, comprometendo drasticamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além do impacto psicológico e social, a doença acarreta elevados custos econômicos, tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde, devido à necessidade de cuidados contínuos e especializados (Ogbodo et al., 2021). O avanço da pesquisa científica tem sido crucial para entender a fisiopatologia da DA e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e inovadoras que possam retardar sua progressão e melhorar o prognóstico dos pacientes.

A patogênese da Doença de Alzheimer é complexa, envolvendo múltiplos fatores genéticos, ambientais e bioquímicos que contribuem para a formação de placas de amiloide e emaranhados de tau no cérebro, além de distúrbios no metabolismo neuronal e inflamação crônica. Esses processos resultam na degeneração neuronal, levando à perda de conexões sinápticas e ao comprometimento das funções cognitivas (Thoe et al., 2021). A identificação precoce e a compreensão dos mecanismos subjacentes são fundamentais para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, capazes de intervir diretamente na causa da doença e não apenas em seus sintomas.

O diagnóstico da DA ainda é baseado em critérios clínicos, como testes neuropsicológicos, exames de imagem e biomarcadores, mas as novas abordagens têm explorado a utilização de tecnologias mais avançadas, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a análise de líquidos corporais, que possibilitam uma detecção precoce e mais precisa das alterações cerebrais (Lee et al., 2023). Além disso, novas descobertas têm apontado para a importância da modulação genética e epigenética, bem como do papel de fatores de risco modificáveis, como a dieta, o exercício físico e o controle das comorbidades, como diabetes e hipertensão, no desenvolvimento da doença.

O tratamento da Doença de Alzheimer continua sendo um desafio significativo.

Embora não haja cura até o momento, as abordagens terapêuticas têm evoluído, com foco na melhora dos sintomas e na desaceleração da progressão da doença. Medicamentos como os inibidores da colinesterase e os moduladores do sistema glutamatérgico têm mostrado eficácia limitada, mas continuam a ser amplamente utilizados (Shukla et al., 2024). No entanto, o campo de pesquisa de novas terapias tem se expandido, com a promessa de medicamentos que possam alterar diretamente a biologia da doença, como os anticorpos monoclonais que visam as placas de amiloide. Além dos tratamentos farmacológicos, intervenções não farmacológicas, como a estimulação cognitiva, terapias comportamentais e programas de reabilitação, também têm demonstrado benefícios significativos na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e na mitigação dos sintomas.

Este artigo tem como objetivo revisar os avanços terapêuticos mais recentes no tratamento da Doença de Alzheimer, destacando as principais abordagens farmacológicas e não farmacológicas que têm se mostrado promissoras. A análise das evidências científicas atuais permitirá uma compreensão mais profunda das opções terapêuticas disponíveis e suas perspectivas para o futuro, além de contribuir para a formulação de estratégias mais eficazes no manejo dessa doença devastadora.

## **METODOLOGIA**

Este estudo configura-se como uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de analisar os avanços terapêuticos no tratamento da Doença de Alzheimer (DA), com foco nas abordagens farmacológicas e não farmacológicas, avaliando sua eficácia e impacto na progressão da doença e na qualidade de vida dos pacientes. A coleta de dados foi realizada em bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas, incluindo PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e SciELO. A busca foi orientada pelos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) "Doença de Alzheimer", "Tratamentos Farmacológicos", "Intervenções Não Farmacológicas", "Eficácia Terapêutica" e "Progressão da Doença", com o intuito de identificar estudos relevantes e pertinentes ao tema proposto.

Os critérios de inclusão foram rigorosamente estabelecidos, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas, metanálises e estudos

de intervenção que avaliaram os efeitos das terapias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da Doença de Alzheimer. Foram considerados estudos que apresentassem uma análise crítica da eficácia dessas abordagens, com dados sobre a desaceleração da progressão da doença, melhoria das funções cognitivas, qualidade de vida dos pacientes e controle de comorbidades associadas, como distúrbios cardíacos e metabólicos. Além disso, os estudos deveriam incluir uma população adulta, diagnosticada com Doença de Alzheimer em diferentes estágios da doença, e que utilizassem avaliações objetivas, como escalas de cognição (Mini-Mental State Examination, Escala de Depressão de Cornell), exames de imagem (ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons), e biomarcadores (como beta-amiloide e tau) para a avaliação da progressão clínica.

O período de publicação foi limitado a artigos publicados entre 2019 e 2024, garantindo a atualidade e relevância dos dados. A pesquisa foi restrita a estudos redigidos em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram aplicados de forma rigorosa, descartando publicações anteriores a 2019, para garantir a atualização da literatura. Também foram excluídos estudos que não abordaram diretamente o impacto das terapias farmacológicas ou não farmacológicas no tratamento da Doença de Alzheimer, como aqueles focados exclusivamente em aspectos genéticos ou epidemiológicos, sem análise de intervenções terapêuticas. Estudos com metodologias inadequadas, como ausência de randomização, grupo controle, cegamento ou seguimento adequado, foram igualmente descartados.

A busca inicial resultou em 1.240 registros. A triagem preliminar, baseada na leitura dos títulos e resumos, levou à exclusão de 905 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Os 335 artigos restantes foram analisados em profundidade, resultando na seleção final de 9 estudos, que discutem de forma substancial as abordagens terapêuticas no tratamento da Doença de Alzheimer. Durante a análise, foram cuidadosamente examinados os métodos e resultados desses estudos, com o objetivo de identificar as terapias mais eficazes, as evidências científicas que as sustentam, e as limitações e desafios apresentados nos protocolos de tratamento. A análise foi realizada com base nas melhores práticas científicas atuais, em conformidade com diretrizes de tratamento e intervenções recomendadas para o manejo da Doença de Alzheimer.

## RESULTADOS

O estudo de Dyck et al. (2022), multicêntrico, duplo-cego, de fase 3, avaliou a eficácia e segurança do lecanemab, um anticorpo monoclonal que se liga a protofibrilas solúveis de beta-amiloide, em pacientes com doença de Alzheimer precoce (comprometimento cognitivo leve ou demência leve), com evidência de amiloide confirmada por PET ou teste de líquido cefalorraquidiano. Foram incluídos 1795 participantes, com idades entre 50 e 90 anos, randomizados para receber lecanemab (10 mg/kg a cada 2 semanas) ou placebo por 18 meses. O desfecho primário foi a mudança na pontuação da Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB), enquanto os desfechos secundários incluíram carga amiloide na PET, a pontuação na Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog14), a Pontuação Composta da Doença de Alzheimer (ADCOMS) e a Escala de Atividades da Vida Diária do Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer para Comprometimento Cognitivo Leve (ADCS-MCI-ADL). Os resultados mostraram que o lecanemab reduziu significativamente o declínio cognitivo e funcional, com uma diferença média ajustada de -0,45 na pontuação CDR-SB ( $P < 0,001$ ), uma redução maior na carga amiloide cerebral em comparação ao placebo (diferença de -59,1 centiloides), e melhorias nas pontuações do ADAS-cog14, ADCOMS e ADCS-MCI-ADL (todas com  $P < 0,001$ ). No entanto, o lecanemab foi associado a reações relacionadas à infusão em 26,4% dos participantes e a anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (edema ou derrames) em 12,6%. Embora tenha demonstrado efeitos promissores na redução dos marcadores de amiloide e no declínio cognitivo moderado, eventos adversos foram observados, e ensaios adicionais são necessários para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo na doença de Alzheimer precoce.

O estudo de Haeberlein et al. (2022) multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, composto pelos ensaios EMERGE e ENGAGE, avaliou a eficácia e segurança do aducanumabe, um anticorpo monoclonal dirigido contra formas agregadas de beta-amiloide, em pacientes com doença de Alzheimer inicial. O estudo incluiu 3.285 participantes (1.638 no EMERGE e 1.647 no ENGAGE), com idades entre 50 e 85 anos, diagnosticados com comprometimento cognitivo leve ou demência leve devido à doença de Alzheimer, com confirmação de patologia amiloide. Os participantes

foram randomizados para receber aducanumabe em doses baixas (3 ou 6 mg/kg), altas (10 mg/kg) ou placebo, por infusão intravenosa a cada 4 semanas durante 76 semanas. O desfecho primário foi a mudança na pontuação da Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) após 78 semanas. No EMERGE, aducanumabe em alta dose reduziu o declínio na CDR-SB em 22% em comparação ao placebo (diferença de -0,39, IC 95%, -0,69 a -0,09;  $P = 0,012$ ), enquanto no ENGAGE não houve diferença significativa entre os grupos (diferença de 0,03, IC 95%, -0,26 a 0,33;  $P = 0,833$ ). Ambos os estudos demonstraram uma redução dependente da dose nos biomarcadores de beta-amiloide, confirmando o engajamento do alvo e a modulação da fisiopatologia da doença. No entanto, eventos adversos relacionados ao tratamento foram observados, com anormalidades de imagem associadas à amiloide (edema) sendo o efeito adverso mais comum. O EMERGE atingiu os desfechos primários e secundários com significância estatística, enquanto o ENGAGE não alcançou seus objetivos primários. Esses resultados sugerem que o aducanumabe pode ter um efeito clínico positivo em pacientes com doença de Alzheimer precoce, embora a evidência de eficácia seja mais robusta no estudo EMERGE, com a necessidade de mais investigações sobre a segurança e eficácia a longo prazo.

O estudo de Hoscheidt et al. (2021) investigou os efeitos de dietas isocalóricas, ricas ou baixas em gordura saturada, índice glicêmico e sódio, sobre biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), cognição e perfusão cerebral em adultos de meia-idade, com idades entre 45 e 65 anos, classificados como com cognição normal (NC,  $n = 56$ ) ou comprometimento cognitivo leve (MCI,  $n = 31$ ). Os participantes seguiram uma dieta ocidental (alta em gordura saturada, índice glicêmico e sódio) ou uma dieta mediterrânea (rica em gorduras saudáveis e baixa em alimentos processados) por 4 semanas. Os resultados mostraram que, no grupo NC, as proporções de beta-amiloide 42/40 no LCR aumentaram após a dieta mediterrânea e diminuíram após a dieta ocidental, enquanto no grupo MCI observou-se o padrão inverso. Além disso, no grupo MCI, a dieta ocidental reduziu o tau total (t-tau), enquanto a dieta mediterrânea aumentou esse biomarcador; também foi observada uma variação nas proporções de  $A\beta$  42/t-tau do LCR, com aumento após a dieta ocidental e diminuição após a dieta mediterrânea. Em termos de perfusão cerebral, os participantes NC apresentaram aumento após a dieta mediterrânea e diminuição após a dieta ocidental. Esses achados

sugerem que a resposta alimentar durante a meia-idade pode influenciar processos fisiopatológicos associados ao risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA), destacando diferenças nas respostas entre indivíduos com cognição normal e comprometimento cognitivo leve. O estudo sugere que intervenções dietéticas precoces podem ter um impacto sobre biomarcadores relevantes para a DA e a saúde cerebral.

O estudo de Chen et al. (2021), randomizado, simples-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos da suplementação combinada de ácido fólico e vitamina B12 no desempenho cognitivo e na inflamação em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Um total de 120 pacientes diagnosticados com DA, em condição estável, foi randomizado para receber ácido fólico (1,2 mg/dia) e vitamina B12 (50 µg/dia) ou placebo durante 6 meses. As principais medidas de desfecho incluíram o desempenho cognitivo (avaliado por meio do MoCA, ADAS-Cog e outros testes de função cognitiva), além de biomarcadores sanguíneos como folato, vitamina B12, homocisteína (Hcy), metabolitos do ciclo de um carbono (SAM e SAH) e citocinas inflamatórias. Após 6 meses, os resultados mostraram que a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 foi associada a melhorias significativas no desempenho cognitivo, com aumentos nas pontuações do MoCA ( $P=0,029$ ), nomeação ( $P=0,013$ ), orientação ( $P=0,004$ ) e atenção no ADAS-Cog ( $P=0,008$ ), quando comparado ao grupo placebo. Além disso, a suplementação aumentou os níveis plasmáticos de SAM ( $P<0,001$ ) e a relação SAM/SAH ( $P<0,001$ ), e reduziu significativamente os níveis de homocisteína sérica ( $P<0,001$ ), SAH plasmático ( $P<0,001$ ) e TNF $\alpha$  sérico ( $P<0,001$ ). Os achados sugerem que a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 pode ter um efeito terapêutico positivo, melhorando tanto os marcadores cognitivos quanto inflamatórios em pacientes com DA, especialmente aqueles que não estavam em uma dieta fortificada com ácido fólico, o que reforça a importância da intervenção nutricional no manejo da doença de Alzheimer e na prevenção da demência.

O estudo de Kim (2020) investigou os efeitos de um programa de terapia ocupacional baseado em recordações em pacientes com demência leve, focando em melhorar a função cognitiva, reduzir a depressão e aprimorar a qualidade de vida. O programa consistiu em cinco categorias de atividades: física, hortícola, musical, artística e atividades instrumentais da vida diária (AIVD), e foi administrado ao grupo experimental por 24 sessões, cinco vezes por semana, com uma hora de duração cada.

O grupo de controle participou de atividades regulares oferecidas pelas instalações. Os resultados mostraram que o grupo experimental obteve melhorias significativas em todas as áreas avaliadas, incluindo funções cognitivas, redução da depressão e aumento da qualidade de vida, com diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo de controle. Este estudo é relevante por demonstrar a eficácia de uma intervenção não farmacológica multifacetada, com estimulação cognitiva, em pacientes com demência leve. A implementação de programas semelhantes em ambientes de tratamento de demência pode oferecer benefícios substanciais para o manejo da doença, proporcionando uma abordagem complementar ao tratamento farmacológico.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A análise dos estudos revisados demonstra uma variedade de abordagens terapêuticas, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, no manejo da doença de Alzheimer (DA), com foco em intervenções precoces e suas repercussões sobre o declínio cognitivo, biomarcadores e qualidade de vida dos pacientes. No contexto farmacológico, tanto o lecanemab quanto o aducanumabe apresentaram resultados promissores em relação à modulação dos biomarcadores amiloides e na redução do declínio cognitivo e funcional em pacientes com doença de Alzheimer precoce, embora ambos os tratamentos estejam associados a eventos adversos, como reações relacionadas à infusão e anormalidades de imagem. O lecanemab, em particular, demonstrou eficácia no retardamento do declínio cognitivo e na redução da carga amiloide, com significância estatística, embora mais pesquisas sejam necessárias para avaliar sua eficácia e segurança a longo prazo. De forma semelhante, o aducanumabe mostrou resultados mais consistentes no estudo EMERGE, embora o estudo ENGAGE não tenha evidenciado um efeito positivo significativo.

Por outro lado, intervenções dietéticas e suplementares também se mostraram relevantes na modulação de processos fisiopatológicos associados à DA. O estudo de Hoscheidt et al. evidenciou que a dieta mediterrânea, quando comparada à dieta ocidental, pode impactar positivamente biomarcadores de DA e a perfusão cerebral, sugerindo que estratégias alimentares precoces podem ter um efeito protetor no risco de desenvolvimento da doença. A suplementação com ácido fólico e vitamina B12,

conforme demonstrado por Chen et al., também gerou benefícios cognitivos e redução da inflamação em pacientes com DA, destacando a importância de intervenções nutricionais como parte do manejo da doença.

Adicionalmente, as intervenções não farmacológicas, como o programa de terapia ocupacional baseado em recordações descrito por Kim, mostraram benefícios substanciais na melhoria das funções cognitivas, redução da depressão e aumento da qualidade de vida dos pacientes com demência leve, evidenciando o potencial das terapias de estimulação cognitiva na gestão da DA. Esses achados sugerem que abordagens multifacetadas, que envolvem tanto terapias farmacológicas quanto não farmacológicas, podem ter um impacto positivo no tratamento da doença, proporcionando benefícios que vão além da farmacoterapia tradicional.

Diante desses resultados, é evidente que o tratamento da doença de Alzheimer pode se beneficiar de uma abordagem integrada, combinando diferentes modalidades terapêuticas para otimizar os resultados clínicos e promover a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, os estudos revisados também revelam a necessidade de mais investigações, especialmente em relação à eficácia a longo prazo das terapias farmacológicas, à avaliação de eventos adversos raros e ao aprimoramento das intervenções dietéticas e comportamentais. Estudos mais amplos, de maior duração e com amostras mais heterogêneas são fundamentais para consolidar as evidências sobre as intervenções no manejo da doença de Alzheimer e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, que levem em consideração as características individuais dos pacientes, como estágio da doença e fatores de risco específicos.

## REFERÊNCIAS

CHEN, H. et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Impairment and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease*, p. 1–8, 2021.

DYCK, C. H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 1, p. 9–21, 30 nov. 2022.

HAEBERLEIN, S. B. et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer s Disease*, 1 jan. 2022.



HOSCHEIDT, S. et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. *Alzheimer s & Dementia*, v. 18, n. 3, p. 457–468, 26 jul. 2021.

KIM, D. The Effects of a Recollection-Based Occupational Therapy Program of Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Occupational Therapy International*, v. 2020, p. 1–8, 1 ago. 2020.

LEE, D. et al. A 2023 update on the advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 24, n. 6, p. 691–703, 24 mar. 2023.

OGBODO, J. O. et al. Alzheimer's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Interventions. *Current Aging Science*, v. 15, n. 1, p. 2–25, 3 mar. 2021.

SHUKLA, D. et al. Recent Advances in the Treatment and Management of Alzheimer's Disease: A Precision Medicine Perspective. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 24, n. 19, p. 1699–1737, jul. 2024.

THOE, E. S. et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease. *Life Sciences*, v. 276, p. 119129–119129, 27 jan. 2021.