**Farmacologia das doenças neurodegeneraticas**

* Evidências indicam que a maioria das doenças neurológicas possuem patogênese multifatorial e muito complexa.
* As recentes descobertas na neurociência tem demonstrado que devemos rever nosso modo tradicional de pensar e estudar o SNC.
* Devem ser consideradas todas as variáveis nas comunicações que ocorrem entre os diferentes tipos celulares.

O tratamento farmacológico atualmente disponível para os distúrbios neurodegenerativos é sintomático e não altera o curso ou a evolução da doença subjacente.

Os distúrbios neurodegenerativos caracterizam-se pela perda progressiva e irreversível de neurônios de regiões específicas do cérebro. Os protótipos dos distúrbios neurodegenerativos incluem a doença de Parkinson (DP) e a doença de Huntington (DH), nas quais a perda de neurônios da estrutura dos gânglios da base resulta em anormalidades no controle dos movimentos; a doença de Alzheimer (DA), em que a perda de neurônios do hipocampo e do córtex leva ao comprometimento da memória e da capacidade cognitiva; e a esclerose lateral amiotrófica (ELA), em que a fraqueza muscular decorre da degeneração de neurônios motores espinhais, bulbares e corticais. O processo de lesão neuronal deve ser considerado como a interação de influências genéticas e ambientais.

Os principais mecanismos que levam a morte neuronal são:

- a excitotoxicidade, que é a lesão neuronal que resulta da presença de glutamato em quantidades excessivas no cérebro. O excesso de glutamato eleva de maneira persistente a concentração intracelular de cálcio. A elevação do cálcio intracelular provoca morte celular por vários mecanismos.

- apoptose neuronal, que é iniciada pela inexistência de fatores de crescimento particulares, resultando na alteração de transcrição de genes e ativação de proteínas específicas de “morte celular”. A apoptose está frequentemente associada à excitotoxicidade.

 - estresse oxidativo, apesar dos neurônios dependerem do metabolismo oxidativo para sua sobrevida, uma conseqüência desse processo consiste na produção de compostos reativos como o peróxido de hidrogênio ou oxirradicais. Essas espécies reativas, quando não controladas, podem levar à lesão de DNA, peroxidação de lipídios da membrana e morte neuronal. A interrupção do suprimento sanguíneo para o cérebro desencadeia uma cascata de eventos neuronais responsáveis pela morte celular e, que posteriormente, resulta em edema cerebral e inflamação. A lesão cerebral isquêmica, causada por acidentes vasculares cerebrais, provoca despolarização dos neurônios e liberação de grandes quantidades de glutamato (excitotoxicidade).

**Doença de Parkinson**

* Em 1817, James Parkinson publicou uma monografia intitulada (An essay on the shaking palsy (Um ensaio sobre a paralisia agitante).
* Degeneração de neurônios da substância nigra e do locus coeruleus. A patologia inclui a identificação dos corpos de Lewy (anormalidade dentro dos neurônios – vesículas sinápticas - ACh)
* Deficiência de dopamina
* Dopamina: uma catecolamina; possui um grupo aromático com duas hidroxilas (catecol) e uma amina.
* Neurotransmissor excitatório – controla a estimulação e os níveis do controle motor.
* Dopamina: receptores D1-D5
* D1 – efeito excitatório sobre o corpo estriado na via direta
* D2 – efeito inibitório sobre o corpo estriado na via indireta. Captam a dopamina em excesso
* Circuito nigro-estriato-nigral: conexão recíproca. Fibras dopaminérgicas e sua ação é apenas moduladora.
* Contra o movimento: substância negra e globo pálido e locus coeruleus. Hipocinesia – não inicia o movimento - Parkinson
* A favor do movimento: corpo estriado (D1 – excitado pela dopamina. D2 inibido pela dopamina) e tálamo. Hipercinesia
* A degeneração é progressiva e o tratamento disponível não impede a progressão da lesão. OBS: conforme evolui a DP é necessário tratar os sintomas
* LEVODOPA
* 1º linha e está associado com carbidopa ou benserazida (reduzem a dose).
* OBS: dessensibilização dos receptores e mecanismo compensatório
* Outros fármacos: IMAO-B; inibidores da COMT; agonistas do receptor de dopamina; liberador de DA e antagonistas de ACh.
* Foco das pesquisas: fármacos multifuncionais

**DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)- Tratamento farmacológico**

Em geral, a primeira manifestação clínica consiste no comprometimento da memória recente, enquanto a recuperação de memórias distantes é relativamente bem preservada durante a evolução da doença. A medida que o distúrbio progride, outras capacidades cognitivas são afetadas, como a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuespaciais e o uso de objetos e ferramentas comuns (apraxia ideomotora).

A doença de Alzheimer caracteriza-se por acentuada atrofia do córtex cerebral e perda de neurônios corticais e subcorticais. É uma demência que esta associada com mecanismos genéticos e moleculares específicos.

A DA desenvolve-se mais na forma esporádica, sendo poucos casos da forma familial de início precoce, nesta podem ocorrer mutações em três genes: no APP (gene da proteína precursora de amilóide), no gene preselina 1(PS-1) ou no gene preselina2 (PS-2) localizados nos cromossomos 21, 14 e 1.

Recentemente aumentou a evidencia de que infecções sistêmicas e neuroinflamação estão associados com o aparecimento e progressão da DA.

**Patogênese**: as principais características patológicas são: perda neuronal, degeneração sináptica e células inflamatórias ativadas no cérebro.

- processamento alterado da proteína amilóide a partir da proteína precurssora APP;

- erda localizada de neurônios especialmente os colinérgicos no prosencéfalo basal (núcleo de Meynert), hipocampo, áreas corticais temporoparietais e frontais (déficit do aprendizado e memória).

**Achados neuropatológicos:**

-placas amilóides ( depósitos de proteína ß -amilóide 40 e 42).

- emaranhados neurofibrilares intraneurais formados por filamentos de proteína TAU, aumento no LCR.

**Abordagem farmacológica**

Restaurar a função. Ainda não existem estratégias de tratamento, efetivas, para modificar a doença, restringe-se ao tratamento sintomático (aspecto cognitico e comportamental). Os fármacos aprovados pela FDA são drogas sintomáticas e não modificadoras.

**TRATAMENTO**

* **Inibidores da colinesterase/anticolinesterasicos (**Os agentes anticolinesterásicos bloqueiam a ação da enzima acetilcolinesterase, impedindo a degradação da acetilcolina.
* **Hipótese colinérgica=anticolinesterásicos**: melhora sintomática; eficácia é dose dependente; período mínimo de tratamento é 6 meses.

**Efeitos colaterais:** náusea, vômito, diarréia, bradiarritmia, síncope, tontura, insônia, agitação e cefaléia.

**Tacrina:** não é amplamente utilizada na prática clínica, primeiro medicamento aprovado para tratar a DA, apesar de sua eficácia, pacientes não toleram doses elevadas, devido seus efeitos colaterias (principalmente hepatotóxico). É um inibidor reversível da acetilcolinesterase(AchE) e da butirilcolinesterase (BchE). Meia vida curta (2-4hs), dose inicial 4mg/4vezes ao dia.

Os mais utilizados hoje no tratamento da DA em estágios leves e moderados são os anticolinesterásicos de segunda geração: donepezil, rivastigmina e galantamina.

Donepezil: inibidor reversível da AChE, usado nas formas leve e moderada,melhor tolerabilidade que a tacrina, dose inicial de 5mg dia/ 12 semanas, melhora cognitiva e desempenho das AVD, meia vida longa até 73hs, para aumentar a dose deve-se dar um intervalo de 4 a 6 semanas.Utiliza o sistema citocromo P450.

**Rivastigmina:** inibidor pseudo-irreversível da AChE e BchE, usado nas formas leve e moderadamente grave da DA, meia vida curta de 1-2hrs, porém com atividade prolongada de 8-10hrs, dose inicial de 1,5mg/2 vezes ao dia até 6 mg/2 vezes dia. Adesivo transdérmico (4,6mg/24/5cm²). Eliminação renal, não utiliza citocromo P450.

**Galantamina**: inibidor reversível da AChE e possui atividade moduladora alostérica sobre receptores nicotínicos (amplia a resposta a Ach), usado nas formas leve e moderada da donça e associada a doença vascular cerebral, meia vida de 4,4 à 5,7hrs. Dose inicial de 4mg/2vezes ao dia.

**Memantina** (cloridrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano): aprovado em 2003 pela FDA e ANVISA, usado nas formas moderadamente grave e grave, antagonista não competitivo de afinidade moderada do receptor NMDA (N-metil D-aspartato) é um receptor glutamatérgico, responsável pela transmissão sináptica lenta. Bixas doses dessa droga interagem com o receptor NMDA, não ocorrendo estimulação excessiva pelo glutamato, esse excesso de glutamato é causa de neurotoxicidade. Dose: 5-20mg duas doses diárias. Não interfere no metabolismo dos IchEs. Estudos demostraram que houve efeito benéfico com o uso de donezepil.

-primeira semana: 5mg/dia;

-segunda semana: 10mg/dia (meio comprimido 2 vezes ao dia);

-terceira semana: 15mg/dia (1cp cedo e meio à tarde)

-quarta semana: 20mg/dia (manutenção).

Espera-se, para o futuro, que novas drogas sejam mais seguras e capazes de interferir efetivamente no retardamento da evolução natural da doença.
Dentro do conhecimento científico atual, as linhas de pesquisa mais promissoras nesse sentido são:

* Terapia antiamilóide
* Inibidores da hiperfosforilação da proteína TAU
* Fator de crescimento neuronal

**Esclerose múltipla**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crónica autoimune que atinge o sistema nervoso central (SNC), caracterizada por inflamação, desmielinização e neurodegeneração.

A característica principal da EM é a presença de lesões na substância branca, que resultam de vários mecanismos, como inflamação, desmielinização, destruição axonal, astrocitose e atrofia tecidual.

**Tratamento**

  A única forma de tratamento disponível era a cortisona, isso mudou com o surgimento dos imunomoduladores, medicamentos que têm o papel de equilibrar a resposta imunológica do indivíduo, impedindo agressões das células ao sistema nervoso central.

A segunda frente de tratamento, adotada nas formas mais ativas da esclerose múltipla, são os imunosupressores. Ao contrário dos imunossupressores convencionais, que agem indistintamente sobre o sistema imunológico, deixando o paciente exposto ao risco de infecções, a nova geração desses medicamentos – os anticorpos monoclonais – atua de maneira específica, impedindo a ação das células que agridem a mielina. Os imunossupressores em uso são azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e mitoxantrone.

O tratamento modificador da doença surgiu na década de 90 com a aprovação do primeiro interferon beta (IFN-β) pela FDA (Food and Drug Administration**) .**

Os interferons (INF) beta são citocinas anti-inflamatórias produzidas por técnicas de engenharia genética (DNA recombinante) e aprovados como eficientes na prevenção de novos surtos da esclerose múltipla.

Atualmente, as terapêuticas (medicamentos convencionais) de primeira linha, aprovadas para o tratamento de EMSR incluem os d interferons beta-1b (IFN-β-1b) (Betaferon/Extavia), interferão beta-1a (IFN-β-1a) (Avonex e Rebif) e acetato de glatirâmer (AG) (Copaxone).

