**Fisiologia da Acetilcolina**

A acetilcolina é um tipo de neurotransmissor que age em diversos sítios, como:

* Junções neuromusculares esqueléticas, induzindo a contração do músculo.
* Sinapses entre o nervo vago e as fibras musculares cardíacas, gerando resposta inibitória, a bradicardia
* Sinapses dos gânglios do sistema motor visceral, controlando o sn parassimpático
* Diversos sítios do SNC, controlando atenção, aprendizado e memória

É sintetizada por todos os neurônios motores na medula espinhal e no tronco encefálico. A síntese ocorre a partir da coenzima A (acetil co-A) e da colina, com presença da enzima catalisadora colinacetiltransferase. A colina está presente no plasma e é captada pelos neurônios colinérgicos a partir de um transportador sódio colina. Após a síntese, catalisada pela colinacetiltransferase, a acetilcolina é empacotada em vesículas por meio de transportadores vesiculares de acetilcolina. A vesícula fica estocada esperando um estímulo, que vem na forma de potencial de ação. Após o estímulo, a vesícula se funde e libera acetilcolina na fenda sináptica, que irá agir em seus receptores muscarínicos ou nicotínicos. A ação pós sináptica da acetilcolina em muitas sinapses colinérgicas não é encerrada pela receptação, e sim por uma poderosa enzima de hidrólise, a acetilcolinesterase. Essa enzima encontra-se aderida a célula pré-sináptica e degrada acetilcolina em ácido acético e colina. A colina será recaptada pelo terminal axonal colinérgico e reutilizada na síntese de acetilcolina, recomeçando o ciclo.



A importância da remoção dos neurotransmissores da fenda sináptica não deve ser subestimada. Na junção neuromuscular, por exemplo, uma ininterrupta exposição a altas concentrações de acetilcolina leva, após vários segundos, a um processo denominado dessensibilização, no qual os canais ativados pelo neurotransmissor fecham-se, apesar da contínua presença de acetilcolina. Esse estado dessensibilizado pode persistir por muitos segundos, mesmo depois de o neurotransmissor ser removido. A rápida degradação da acetilcolina pela acetilcolinesterase normalmente evita a ocorrência da dessensibilização. Entretanto, se essa enzima for inibida, como acontece pela ação de qualquer dos chamados gases dos nervos, usados como armas químicas de guerra, os receptores para acetilcolina irão tornar-se dessensibilizados, e a junção neuromuscular irá falhar.

Receptores colinérgicos são aqueles que recebem acetilcolina, e podem ser do tipo metabotrópicos ou ionotrópicos. No entanto, a acetilcolina não é o único ligante desses receptores. A nicotina tem grande afinidade pelo receptor ionotrópico e a muscarina pelo metabotrópico. Portanto, a nicotina e a muscarina são ligantes agonistas desses receptores.

Os receptores colinérgicos recebem os nomes de seus agonistas, assim, teremos os receptores colinérgicos nicotínicos e os receptores colinérgicos muscarínicos.

O receptor nicotínico é um canal iônico dependente de ligante. Por ele, passam principalmente íons sódio. Ele está presente em gânglios autonômicos e junções neuromusculares. O receptor muscarínico é metabotrópico, ou seja, está acoplado a proteína G. Existem cinco tipos: M1, M2, M3, M4 e M5. Os impares agem via Gq, gerando uma resposta excitatória, enquanto os pares agem na via Gi, gerando uma resposta inibitória. Estes receptores estão presentes no coração, no músculo liso e glândulas exócrinas.

O mesmo neurotransmissor pode ter diferentes ações pós-sinápticas, dependendo de qual receptor ele vai ativar. Um exemplo é o efeito da acetilcolina sobre o coração e os músculos esqueléticos. A acetilcolina diminui as contrações rítmicas do coração por causar uma lenta hiperpolarização das células musculares cardíacas. Em contraste, no músculo esquelético, a acetilcolina induz a contração por causar uma rápida despolarização das fibras musculares. Essas diferentes ações são explicadas por diferentes receptores. No coração, o receptor metabotrópico da acetilcolina é acoplado por uma proteína G a um canal de potássio. A abertura do canal de potássio hiperpolariza as fibras musculares cardíacas. No músculo esquelético, o receptor é um canal iônico ativado pela acetilcolina e permeável ao Na+. A abertura desse canal despolariza as fibras musculares.

*Acetilcolina na célula pós-sináptica*

Após promover a entrada de íons, ou gerar uma cascata de sinalização, a acetilcolina ligada ao receptor entra na célula pós sináptica por endocitose, formando um endossomo primário que possui dois destinos: (1) ser digerido e, (2) ser separado em receptor e acetilcolina. O receptor volta para a membrana da célula pós sináptica e a acetilcolina (que ficou no citosol da célula) é degradada num lisossomo.

*Acetilcolina remanescente na fenda sináptica*

A acetilcolina que sobra na fenda é degradada pela acetilcolinesterase em colina e ácido acético. A maioria da colina resultante é captada pelo terminal axonal colinérgico e reutilizada na síntese de acetilcolina.

**Doença de Alzheimer**

É uma doença degenerativa progressiva do encéfalo (desestruturação do citoesqueleto dos neurônios no córtex cerebral), atrofia do córtex cerebral, perda de neurônios corticais e sub-corticais; caracterizada por demência (um estado de confusão caracterizado pela perda da capacidade de aprender novas informações e de recordar conhecimentos previamente adquiridos) e sempre fatal. Ocorre perda de memória recente, de habilidades visual-espaciais, de cálculo e de uso de objetos e ferramentas comuns (apraxia ideomotora). Geralmente, a morte dos pacientes é por complicações de imobilidade.

A doença de Alzheimer e a doença de Parkinson são ambas caracterizadas por uma progressiva degeneração de determinados neurônios no encéfalo.

Os pacientes com Alzheimer apresentam dimunição progressiva de acetilcolina.

Nessa doença, é observado um acumulo de duas proteínas nos neurônios, a amoloidebeta (que em junção a outras moléculas de amiloidebeta formam as placas amiloides – placas neurotóxicas, ou seja, causam degeneração dos neurônios. Essas placas geralmente aparecem no início da doença) e a proteína Tau, que se junta com neurofibrilas, formando acúmulos neurofibrilares, que também são tóxicas. A proteína Tau geralmente se acumula na fase avançada da doença.

Tratamento farmacológico - objetivos

* Terapêutica específica: reverter processos que conduzem a morte celular e à demência
* Abordagem profilática: retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional
* Tratamento sintomático: restaurar as capacidades cognitivas, habilidades funcionais e comportamento dos portadores de demência
* Terapêutica complementar: tratamento das manifestações não cogntivas da demência, como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade, distúrbios do sono, etc.

Os principais fármacos utilizados são as inibidoras da enzima que degrada acetilcolina, ou anti-colinesterásicos. Preservam o neurotransmissor na fenda sináptica. Seu uso baseia-se no aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase (BChE). Além disso, a memantina também é utilizada, pois na D.A. há alteração da neurotransmissão glutaminérgica, e o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral.

Principais inibidores da colinesterase utilizados no tratamento de Alzheimer: **donepezila, rivastigmina, galantamina** e **tacrina.**



A rivastigmina é um inibidor pseudo-irreversível da AChE e BChE de duração intermediária. Esta inibição simultânea pode representar benefícios adicionais ao tratamento, já que a BChE pode estar aumentada nas fases mais avançadas da doença, mas também pode estar relacionada à maior incidência de efeitos colaterais periféricos16,27. A dose inicial é 1,5 mg 2 vezes/dia, com escalonamento progressivo até 12 mg diários. É o único IChE com eliminação por via renal, portanto, sem risco de hepatotoxicidade.

Atualmente, existe a disponibilidade do adesivo cutâneo, cujo maior benefício é a administração. Ele é aplicado na pele do paciente uma única vez ao dia e a liberação da substância é contínua. Para os indivíduos que ainda mantém algum grau de independência e que tomam medicações sozinhos, esta via de administração garante que o cuidador aplique o adesivo e tenha certeza que o paciente está recebendo a dose correta da medicação.

O donepezil é um inibidor reversível da AChE de duração longa, o que é responsável pelo seu benefício de administração única diária. O tratamento é iniciado com 5 mg e pode ser aumentado para 10 mg, conforme a resposta. Utiliza a via do citocromo P-450, podendo ocorrer interação medicamentosa com outros fármacos que utilizam a mesma via de excreção. O donepezil foi o único IChE avaliado em um estudo duplo-cego, controlado, para estágios moderados a graves.

A galantamina é um inibidor reversível da AChE de duração intermediária e também apresenta modulação alostérica dos receptores nicotínicos deACh. A dose inicial de uso é 4mg 2 vezes ao dia e a dose de manutenção é 8-12mg 2 vezes ao dia. Também é metabolizado pelo citocromo P-450, com risco de interação medicamentosa.

Recentemente, foi desenvolvida uma formulação de liberação prolongada da galantamina, com uma dosagem flexível uma única vez ao dia de 16 ou 24 mg, que demonstrou ser segura e eficaz para o tratamento da DA leve a moderada4. Esta formulação pode estar associada a menor incidência de náuseas e vômitos, mas novos estudos ainda são necessários em relação a esta avaliação.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente após o diagnóstico, mas a resposta aos IChE é bastante individual. De uma forma geral, os benefícios são geralmente observados a partir de 12 semanas e desaparecem após seis a oito semanas da interrupção do tratamento19.

A eficácia da terapêutica depende da continuidade do uso da medicação. Períodos de interrupção, mesmo por algumas semanas, podem acarretar piora cognitiva, comportamental e/ou funcional. Desta forma, os anticolinesterásicos devem ser mantidos durante doenças agudas e hospitalizações, exceto na presença de efeitos colaterais ou na incapacidade de administração dos comprimidos.

O manejo racional dos IChE envolve também a decisão do momento de interromper o tratamento medicamentoso. Eles devem ser descontinuados nos casos de má aderência ao tratamento; se há comprovação de deterioração cognitiva e funcional, mesmo após seis meses de tratamento adequado; se, após um período de interrupção do tratamento, constata-se que a droga não está mais proporcionando benefícios12. Em todos esses casos, deve-se pesar a relação custo-benefício do tratamento, uma vez que os IChE são medicamentos de alto custo e com potenciais efeitos colaterais, principalmente em uma população que frequentemente já é submetida à polifarmácia. É importante reavaliar a resposta ao tratamento através de avaliação subjetiva global com o paciente e o cuidador/informante e também com uso de instrumentos cognitivos e funcionais.

Estes inibidores da colinesterase têm algumas reações adversas, como:

* Gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal (aumento do peristaltismo gastrointestinal), aumento da secreção ácida
* Cardiovasculares: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia
* S.n.c: cefaleia, agitação, insônia, câimbras, sudorese, aumento da secreção brônquica.

O uso dessas substancias é temporário, porque elas não conseguem impedir a neurodegeneração.

A memantina é um antagonista não-competitivo de receptores NMDA, permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica. Essa ropriedade deve-se aos efeitos rápidos, voltagem– dependentes, das interações da memantina com os receptores NMDA. Em condições fisiológicas, a memantina exerce ação semelhante aos íons magnésio. A memantina bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocado de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato.

**Doença de Parkinson**

* Doença de Parkinson vs Síndrome Parkinsoniana

A doença de Parkinson e considerado um parkinsonismo idiopático.

Quando a causa do parkinsonismo é conhecida temos um quadro de parkinsomismo secundário. Exemplo: parkinsomismo secundário causado por drogas (reversível): ocorre o bloqueio dos receptores dopaminérgicos (neuroepliteticos).

É caracterizada por: tremores, rigidez muscular, bradicinesia (lentidão ao executar movimentos), anormalidades posturais e de marcha, postura em flexão, fenômeno de congelamento.

Etiologia: se relaciona com a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substancia negra com consequente redução das ações da dopamina no corpo estriado (parte neoestriado), que está envolvido no controle motor. Fatores genéticos não desempenham muita influência sendo mais provável a influência de um fator ambiental não identificado (neurotoxinas ambientais, fatores oxidativos, genéticos e envelhecimento cerebral).

Discinesia: movimentos anormais e involuntários.

Bradicinesia: movimentos lentos.

Movimento em correia dentada.

Não consegue fazer movimentos rápidos.

1 substancia negra da origem aos neurônios dopaminérgicos que terminam no neoestriado, essas projeções disparam tonicamente e não em reposta a um movimente, exercendo influencia continua na atividade motora.

2 neosestriado está conectado a substancia negra por neurônios que secretam o transmissor GABA (inibidor) nas terminações da substancia negra, em resposta a substancia negra envia neurônios que liberam dopamina (inibitório) nas terminações do neoestriado, diminuindo a influência inibitória moduladora do neosestriado sobre o sistema motor que resulta em uma sequência de sinais anormais com consequente perda do controle muscular.

Os fármacos utilizados não interrompem nem revertem a degeneração aliviando apenas os sintomas.

*A levodopa carbidopa*

Como a levodopa é um percursor metabólico da dopamina ele aumenta a síntese de dopamina nos neurônios ainda ativos (no início cerca de 20% ainda são normais), porem com o tempo o número de neurônios normais diminui muito causando flutuações no controle motor.

O fenômeno on-off e caracterizado pelas oscilações dos níveis de dopamina no SNC do paciente cusa peo pequeno tempo de meia vida da levodopa assim no final da dose os efeitos da drogas são baixíssimos (off). Quando isso ocorre a melhor conduta não e aumentar a dose ou as tomadas pois isso levaria a uma necessidade cada vez maior de levodopa chegando a necessidades inviáveis para o tratamento (efeito colateral).

Mecanismo de ação: a própria dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica mas a levadopa seu precursor atravessa aumentando a disponibilidade final de dopamina no SNC.

Problema: grande parte do fármaco e descarboxilada a dopamina na periferia, diminuindo sua eficácia e aumentando os efeitos colaterais.

Solução: a cardiodopa e inibidora da enzima dopa-descarboxilase diminuindo a transformação periférica da levodopa em dopamina, diminuindo os efeitos colaterais ea dose necessária (4-5 vezes).

Ações: reduz rigidez, tremores e outros sintomas do Parkinson.

Em 2/3 dos pacientes reduz consideravelmente os efeitos e após 3-5 anos diminuem o efeito.

Absorção rápida, meia-vida de 1-2 horas, causando flutuações na resposta motora.

Flutuações motoras: perda súbita da mobilidade normal, tremores, cãibras.

Dietas ricas em proteínas interferem no transporte da levodopa tanto na absorção intestinal como no transporte para o SNC assim o medicamento deve ser ingerido 45 minutos antes das refeições.

A retirada do medicamento deve ser gradual.

Efeitos adversos:

Estimulação da zona disparadora química do bulbo (envolvido no controle da náusea e vomito): náusea > êmese > anorexia

Coração: taquicardia e extrassistoles ventriculares

Hipotensão, midríase (dilatação), **Discrasia**é uma alteração sanguínea, do tipo leucopenia, agranulocitose ou anemia aplásica, saliva e urina com coloração marrom pelo pigmento melanina produzido pela oxidação da catecolamina

Efeitos centrais:

Alucinações: visuais e auditivas, discinesia (movimento involuntário anormal), depressão , psicose e ansiedade.

Interações: piridoxina (vit B6) aumenta hidrolise periférica de levodopa.

Pacientes psicóticos: agrava os sintomas.

Pacientes com glaucoma: aumenta a pressão intraocular.

Pacientes cardíacos arritimias.

Fármacos neuroepileticos e normalmente contra-indicados pois podem bloquear os receptores de dopamina mas as vezes são usados para tratar o sintomas psiquiátricos causados pela levodopa.

**Selegilina e Rasagilina**

Selegilina ou deprenilina em dosagens baixas inibe a MAO (monoamina oxidase) tipo B (metaboliza a dopamina), somente em doses altas inibe a MAO tipo A ( metaboliza noroepinefrina e serotonina).

Assim quando associada a levodopa reduz a quantidade necessária deste fármaco, tem baixo potencial de causar crises hipertensivas (baixas dose).

A selegilina e biotransformada em metanfetamina e anfetamina, causando isonia principalmente se for administrada depois da tarde.

Rasagilina: inibidor seletivo irreversível da MAO tipo B ( 5 vezes mais potente que a selegilina) não e metabolizado em substancias tipo anfetamina.

**Inibidores da catecol-O-metiltransferase**

A catecol-O-metiltramsferase (COMT), faz a metilaçao da levodopa à 3-O-metildopa( que compete com a levodopa por transporte ativo no SNC), esta e uma via menor de biotransformação da metiltopa mas e exarbebada pelo uso de cardiodopa.

Diminuem os sintomas de desvanecimento causados ela associação cardiotopa levodopa.

Entácapona e tolcapona = inibidores da COMT de forma seletiva e reversível.

V.O., são extensamente ligados a albumina (98%).

Tolcapona difere da entacapona por penetrar na barreira hematoencefálica e ter maior duração.

Efeitos adversos: diarreia, hipertensão postural, naúseas, anorexiadiscinesias, alucinações, distúrbios do sono e necrose hepatica fuminante associada ao uso de tolcapona.

**Agonistas do receptor dopaminérgico**

Derivado do ergot: bromocriptina.

Não ergot: ropinirol, pramipexol, rotigotina.

Esses fármacos têm duração mais longas que a levodopa, sendo usado em pacientes que exibem flutuações com uso de levadopa, e diminui o risco de discinesias.

Bromocriptina, pramipexol e ropinirol são eficazes em doença de Parkinson avançada com flutuações de discinesias.

A apomorfina e usado nos estágios graves e avançados da doença como agonista dopaminérgico injetável.

1. bromocriptina: derivada do vasoconstritor ergotamina e um agonista dopaminérgico, aumento gradual da dose ( 2-3 meses), nesse fármacos, alucinações, confusão delírio, náusea e hipotensão ortostática são mis comum que na levodopa.

podem desenvolver problemas cardíacos principalmente em paciente com história de infarto. Em pacientes com doença vascular periférica ocorre agravamento dos vasosespasmos e piora de ulceras pépticas, também tem o potencial de causar fibrose pulmonar retroperitoneal.

1. apomorfina, pramipexol, ropinirol e rotigotina:

são agonistas dopaminérgicos não derivados do ergot

apomorfina: usada no tratamento agudo do fenômeno off de hipomobilidade

esses fármacos aliviam tanto asfases iniciais como os estágios mais avançados da doença de Parkinson

efeitos advrsos: náuseas , alucinações,insônia tonturas,constipação, hipotensão ortostática, porem as discinesias são menos fequentes do que com levodopa

pramipexol: depende da função renal para ser eliminado assim a cimetidina que inibe a secreção tubular renal de bases orgânicas pode aumenta a meia vida do praminpexol em 40%

rotigotina: agosnis dopaminérgico usado nos sintomas iniciais da doença 1 vez ao dia por adesivo transdermico

**amantadina**

antivirotico (descoberto ao acaso)

 maior liberação de dopamina

bloqueio do receptor colinérgico

inibição do receptor glutamato tipo N-metil-D-aspartato(NMDA)

efeitos: intranquilidade , agitação, confusão, alucinações e em doses elvadas psicose toxica aguda

hipotensão ortostática, retenção urinaria, edema periférico e xerostomia

desenvolve tolerância rapidamente , tem poucos efeitos sobre os tremores e mais sobre a bradicinesia e rigidez

**famacos antimuscarinicos**

benztropina, trexfenidil, prociclidina e biperideno

menos eficazes que levodopa servindo de auxilio

bloqueia a transmissao colinérgica

efeitos adversos: dilatação pupilar, confusão , alucinações, taquicardia sinusal , retenção urinaria, constipação e xerostomia

**fármacos usados na esclerose múltipla**

a esclerose múltipla e uma doença desmeilinizante, inflamatória autoimune do SNC

pode consistir em um ou dois episódios agudos

ou em doença progressiva, reincidente e crônica

mitoxantrona: mata as células T, inibe os processos inflamatórios mediados por leucócitos

efeitos adversos: depressão , reação local a injeção, aumento das enzimas hepáticas, leucopenia

fingolimode: V.O. : altera a migração dos linfócitos resultando em seu sequestro do nódulo linfático, dimini a frequência e a gravidade dos sintomas porem a aumento do risco de infecções

dalfampridina: bloqueador dos canais de potássio V.O., melhora a capacidade de caminhary.

História clínica: O paciente procurou atendimento devido à dificuldade progressiva de realizar tarefas manuais, tais como abotoar as roupas, pentear-se e outras. Negou outras queixas específicas. Na história pessoal, informou ter feito apendicectomia. Não havia outros dados relevantes.

Exame físico: Os sinais vitais eram normais. O exame do aparelho locomotor evidenciou tremor em repouso de extremidades, o qual cessava ao fazer um movimento ativo. Mostrava o movimento de enrolar pílulas com os primeiros e segundos dedos de ambas as mãos. Havia discreta rigidez muscular. Chamava a atenção o aspecto apático e tristonho do paciente. Não se evidenciavam outras anormalidades. Frente a esse quadro, foi estabelecido o diagnóstico de doença de Parkinson, decidindo-se pelo tratamento com anticolinérgico e várias medidas de apoio. Cogitou-se o uso simultâneo de antidepressivo tricíclico. Passados dois anos, o paciente retornou à consulta, referindo piora na doença, apesar de fazer corretamente o tratamento anteriormente prescrito. Queixou-se de dificuldades para deambular e de aumento na salivação. Falava lentamente e a face mostrava rigidez de expressão. Frente à evolução do quadro parkinsoniano, decidiu-se administrar a associação de Levodopa+carbidopa.