



POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS FÁRMACOS PIOGLITAZONA, NIMODIPINA E AMBROXOL NA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Therapeutic potential of the drugs pioglitazone, nimodipine and ambroxol in Parkinson disease: An integrative review.

Vanessa Ribeiro Leite Celestino* ¹; Hugo Vítor Queiroz Gomes ²; Laerte José de Souza Silva ²; Laryssa Ferreira do Nascimento Silva ²; Camilla de Andrade Tenório Cavalcanti ³; Beatriz Cardoso Campos de Assunção ⁴; Polliany da Silva Mendonça⁵, Fábio Antônio Mota Fonseca da Silva⁶, Joelson Germano Crispim⁷, Filipe Silveira Duarte ⁸.

RESUMO: Introdução: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, de curso crônico e progressivo, e, até o presente momento, incurável. O tratamento atual limita-se apenas na redução paliativa do déficit motor, visando melhorar a qualidade de vida do paciente. **Objetivo:** Utilizando a estratégia do reposicionamento de fármacos, o presente estudo teve por objetivo identificar e avaliar novas potenciais indicações terapêuticas para fármacos utilizados na prática clínica, que possam atuar como agentes modificadores da DP. **Método:** Realizou-se uma busca nas bases de dados PubMed, Scopus e Lilacs, nos últimos 5 anos (2018-2023), utilizando a combinação dos descritores e operadores booleanos, em inglês e português: (“Pioglitazone” OR “Ambroxol” OR “Nimodipine”) AND (“Neuroprotection”

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease, with a chronic and progressive course, which is currently incurable. Current treatment is limited only to the palliative reduction of motor deficit aiming to improve the patient's quality of life. **Objective:** Using the drug repositioning strategy, the present study aimed to identify and evaluate new potential therapeutic indications for drugs used in practice clinical practice, which may act as PD-modifying agents. **Method:** A search was carried out in the PubMed, Scopus and Lilacs databases, in the last 5 years (2018-2023), using a combination of Boolean descriptors and operators, in English and Portuguese: (“Pioglitazone” OR “Ambroxol” OR “Nimodipine”) AND (“Neuroprotection” OR “Parkinson Disease”). **Results:** Pioglitazone, an oral antidiabetic, may have neuroprotective effects in PD, reducing inflammation and neuronal death. Ambroxol, a mucolytic agent, has been shown to be effective in reducing oxidative stress and neuroinflammation in PD. Nimodipine, currently used in the prophylaxis and treatment of neurological ischemia, may have neuroprotective effects in PD, attenuating neuronal death. **Conclusion:** Repurposing medications can be a viable therapeutic strategy for PD, and the aforementioned drugs show promise for treating the condition. **Keywords:** Parkinson's disease, neuroprotection, pioglitazone, ambroxol, nimodipine.

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Bioquímica de Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco¹.

Discente do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco².

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco³.

Discente do Curso de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco⁴.

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Bioquímica de Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco⁵.

Discente do Curso de Psicologia, Universidade Federal de Pernambuco⁶.

Pós-doutorando em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco⁷.

Professor do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco⁸.

Endereço de Correspondência: Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Biociências, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife, PE, 50670-901, Brasil.

e-mail: vanessa.leite@ufpe.br

Orcid:

Vanessa Ribeiro Leite Celestino: <https://orcid.org/0000-0002-5786-4171>

Hugo Vítor Queiroz Gomes: <https://orcid.org/0009-0005-7530-2817>

Laerte José de Souza Silva: <https://orcid.org/0009-0001-4623-3905>

Laryssa Ferreira do Nascimento Silva: <https://orcid.org/0009-0009-7132-8293>

Camilla de Andrade Tenório Cavalcanti: <https://orcid.org/0000-0001-6851-3759>

Beatriz Cardoso Campos de Assunção: <https://orcid.org/0009-0008-6440-1117>

Polliany da Silva Mendonça: <https://orcid.org/0000-0003-3949-133X>

Fábio Antônio Mota Fonseca da Silva: <https://orcid.org/0009-0002-2704-9085>

Joelson Germano Crispim: <https://orcid.org/0000-0002-3057-1299>

Filipe Silveira Duarte: <https://orcid.org/0000-0003-0542-960X>



OR “Parkinson Disease”). **Resultados:** A pioglitazona, um antidiabético oral, pode ter efeitos neuroprotetores na DP, reduzindo a inflamação e a morte neuronal. O ambroxol, um agente mucolítico, mostrou-se eficaz na redução do estresse oxidativo e da neuroinflamação da DP. A nimodipina, atualmente utilizado na profilaxia e tratamento das isquemias neurológicas, pode ter efeitos neuroprotetores na DP, atenuando a morte neuronal. **Conclusão:** O reaproveitamento de medicamentos pode ser uma estratégia terapêutica viável para a DP, e os fármacos supracitados mostram-se promissores para a terapia da condição. **Palavras-chave:** Doença de Parkinson, neuroproteção, pioglitazona, ambroxol, nimodipina.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta (SNpc), promovendo a perda da terminação nervosa nos núcleos da base^{1,2}. Cerca de 1% da população mundial é diagnosticada com a DP, cujos sintomas principais são tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Tais sintomas motores são identificados apenas quando a perda dos neurônios dopaminérgicos atinge aproximadamente 80%^{2,3}.

A DP também apresenta sintomas não motores, responsáveis por ampliar a incapacitação funcional dos indivíduos afetados pela doença e que surgem em seus estágios iniciais. Essas alterações não motoras surgem em média 10 anos antes que o primeiro sintoma motor seja perceptível e o diagnóstico seja definido⁴. Esses primeiros sintomas incluem constipação (sintoma inicial mais comum), distúrbios do sono, hiposmia, depressão e declínio cognitivo^{4,5}. A terapia de reposição dopaminérgica vem sendo utilizada até os dias atuais para o manejo clínico do déficit motor, porém tal abordagem farmacológica é pouco eficaz para tratar os sintomas de ordem não motora da DP⁶.

A principal estratégia utilizada na clínica para retardar o surgimento das complicações motoras baseia-se na terapia com o precursor de dopamina L-DOPA, com agonistas dopaminérgicos, além dos inibidores da enzima monoaminoxidase B (MAO-B). No entanto, as últimas categorias de fármacos, quando utilizados isoladamente, são pouco efetivas em melhorar os sintomas motores e a qualidade de vida do paciente, sendo complementados pela introdução da L-DOPA para obter um melhor controle sintomático³. Apesar disso, a utilização em longo prazo dessa estratégia terapêutica é limitada pelas inúmeras reações adversas e por



ser incapaz de impedir a evolução da doença⁷. Além disso, até o presente momento, nenhuma terapia é capaz de reverter as alterações neurológicas observadas na DP, mas devido ao melhor conhecimento científico adquirido nos últimos anos sobre a sua fisiopatogenia, diversas estratégias promissoras vêm sendo investigadas quanto ao seu potencial modificador da doença⁸. Este conceito refere-se a fármacos que tenham a capacidade de levar a neuroregeneração⁹. No entanto, a descoberta de novos fármacos até a aprovação da sua utilização na prática clínica leva um longo período. Para suprir essa defasagem, o reposicionamento de fármacos vem representando uma estratégia viável e promissora para a DP, que envolve a utilização de medicamentos já conhecidos e aprovados para outras indicações clínicas, mas que possam ter benefícios no tratamento dessa condição.

Neste contexto, o objetivo desta pesquisa foi analisar os principais estudos disponíveis na literatura envolvendo o reaproveitamento de fármacos como agentes modificadores da DP. Devido à ampla variedade de potenciais candidatos em estudo, o presente trabalho foi direcionado para três fármacos específicos, pioglitazona, ambroxol e nimodipina, considerando o baixo custo e ampla utilização na prática clínica para condições não relacionadas à DP.

MÉTODO

Foi utilizado o método de pesquisa bibliográfica, por meio de uma revisão integrativa de literatura realizada a partir da pergunta norteadora: “Quais os benefícios do reposicionamento terapêutico da pioglitazona, nimodipina e ambroxol no tratamento da DP?”, com a perspectiva de tratamentos de fácil acesso, com menor período para aprovação e, principalmente, capazes de estagnar a evolução e/ou reverter os danos neurológicos vistos na doença. Para a pesquisa foi utilizada a combinação dos descritores e operadores booleanos em português (“Pioglitazona” OU “Ambroxol” OU “Nimodipina”) E (“Neuroproteção” OU “Doença de Parkinson”), bem como suas respectivas traduções para o inglês (“Pioglitazone” OR “Ambroxol” OR “Nimodipine”) AND (“Neuroprotection” OR “Parkinson Disease”).

A triagem foi realizada entre fevereiro e março de 2023 nas plataformas eletrônicas PubMed/Medline, Scopus e Lilacs. Como critérios de inclusão foram definidos os artigos completos publicados no período de 2017 a 2023, nas línguas portuguesa e inglesa. Como critérios de exclusão foram incluídos os artigos de revisão, pesquisas científicas investigando outras doenças, artigos não associados à pergunta norteadora, artigos que não tenham comprovação de eficácia dos fármacos para doenças neurodegenerativas e artigos em duplicatas.

Dessa maneira, foram abordadas as fases para a construção dessa revisão integrativa como, identificação do problema, realização de uma busca na literatura mediante palavras-chaves, bases de dados, análise dos dados, e apresentação dos dados finais avaliando como estes estão relacionados à hipótese do presente trabalho. Foram selecionados 14 artigos originais para o espaço amostral da pesquisa e outros 8 artigos foram escolhidos para a discussão.

RESULTADOS

De acordo com os critérios metodológicos utilizados neste estudo, os 14 artigos selecionados foram lidos na íntegra, dos quais 8 são relacionados ao uso da pioglitazona, 4 se referem aos efeitos do ambroxol na DP e apenas 2 artigos que atendem aos critérios de inclusão foram encontrados descrevendo ação do nimodipina como potencial terapêutico da DP. A escassez de artigos que atendem a pergunta norteadora demonstra que, apesar dos avanços nas pesquisas desses fármacos como modificadores de doenças neurodegenerativas, ainda é necessário conhecer melhor os mecanismos pelos quais estes fármacos atuam como neuroprotetores na DP. A tabela 1 descrevem a abordagem adotada em cada estudo e a amostragem utilizada.

Tabela 1. Informações sobre abordagem e amostra utilizada nos estudos.

Referências	Fármaco estudado	Abordagem	Amostra
A1- Ji et. al, 2017 ²	Nimodipina	<i>In vivo</i>	Ratos
A2- A. Singh et al., 2019 ¹³		<i>In vitro e In vivo</i>	SH-SY5Y / Camundongos
A3- Machado MMF et al., 2019 ¹	Pioglitazona	<i>In vivo</i>	Ratos Wistar
A4- Blackburn JK et al., 2020 ²³		<i>In vivo</i>	Camundongos
A5- Blackburn JK et. al, 2022 ²⁴		<i>In vivo</i>	Primatas não humanos: macacos verdes africanos
A6- Liu M et al., 2017 ¹⁷		<i>In vivo</i>	Ratos Sprague-Dawley
A7- Bonato JM et al., 2018 ¹⁶		<i>In vivo</i>	Ratos Wistar

A8- Wu H et al., 2018 ³		Estudo observacional do tipo coorte	Humanos diabéticos no Taiwan
A9- Beheshti F et al., 2022 ¹⁸		<i>In vivo</i>	Ratos Wistar idosos
A10- Justin A. et. al, 2020 ¹⁹		<i>In vitro</i>	SH-SY5Y
A11- Mullin, S. et al. ²⁵	Ambroxol	Ensaio clínico	17 pacientes
A12- Silveira, C. R. A. et al., 2019 ²⁰		Ensaio clínico randomizado	75 pacientes
A13- Mishra A. & Krishnamurthy S., 2019 ⁸		<i>In vivo</i>	Ratos albinos adultos
A14- Grigor'eva, E.V. et al., 2023 ¹⁰		<i>In vitro</i>	Neurônios dopaminérgicos (DA) gerados a partir de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) de um paciente com DP com mutação GBAp.N370 (GBA-PD), um portador de GBAp.N370 sintomático (portador de GBA) e dois doadores saudáveis (controle)

Dentre as publicações avaliadas, foram realizados estudos ensaios *in vivo*, *in vitro* e ensaio clínico randomizado, dentre os quais, sete artigos foram desenvolvidos em roedores, um foi realizado com primatas não-humanos, três pesquisas foram elaboradas em culturas celulares e três estudos foram feitas pesquisas clínicas em humanos.

Visto que o principal objetivo do estudo é comprovar o potencial dos fármacos nimodipina, ambroxol e pioglitazona, já utilizados na prática clínica como vasodilatador cerebral, agente mucolítico e antidiabético oral, respectivamente, como modificadores da DP, os artigos selecionados demonstraram os dados de eficácia destes fármacos como possível tratamento da doença. Os principais resultados encontrados para cada um dos fármacos analisados foram descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Principais resultados das pesquisas analisadas para os fármacos selecionados para a pesquisa.

Referências	Fármaco estudado	Principais resultados
A1- Ji et. al, 2017 ²	Nimodipina (NMP)	Propôs um novo estilo de encapsulamento de NMP, com nanoesferas, que se mostrou eficaz na neuroproteção em ratos portadores de DP induzida por 6-OHDA.
A2- A. Singh et al., 2019 ¹³		MPP+ em células SH-SY5Y e MPTP em mRNA de estriado de camundongos reduzem calbindina e aumentam calpaína. A NMP é capaz de aumentar a expressão de calbindina e reduzir calpaína;
A3- Machado MMF et al., 2019 ¹	Pioglitazona (PGZ)	A PGZ exerce efeito neuroprotetor contra o 6-OHDA em ratos wistar pela redução da ativação microglial e o fator de transcrição NF-κB.
A4- Blackburn JK et al., 2020 ²³		A PGZ, 5 mg/kg/dia, por 5 dias, aumentou a expressão de paraoxonase-2 por meio do estímulo de PPARγ, o que contribuiu com a diminuição do estresse oxidativo, exercendo um efeito neuroprotetor.
A5- Blackburn JK et. al, 2022 ²⁴		O tratamento com PGZ, 5 mg/kg/dia, aumentou a expressão de paraoxonase-2 na primeira semana de terapia medicamentosa, porém na terceira semana houve um retorno da concentração inicial, constatando um aumento transitório em diversas áreas cerebrais.
A6- Liu M et al., 2017 ¹⁷		Ao induzir lesão cerebral traumática (TCE), que aumenta a chance do desenvolvimento de DP, a injeção intraperitoneal de PGZ 10 mg/kg/dia por 5 dias, diminuiu a ativação microglial e melhorou a sobrevivência dopaminérgica na região nigroestriatal.
A7- Bonato JM et al., 2018 ¹⁶		A PGZ, 30 mg/kg, reduziu a ativação microglial em ratos com lesões na substância negra induzida por 6-OHDA e reduziu o comportamento depressivo em teste de nado forçado.
A8- Wu H et al., 2018 ³		Uma análise de 5 anos com 15.812 pacientes, metade com PGZ e outra metade sem a DP ocorreu em 257 pacientes, onde 119 faziam uso diário de PGZ e 138 não usuários, os autores consideraram não haver relação entre o uso de PGZ e a redução da incidência da DP.
A9- Beheshti F et al., 2022 ¹⁸		A administração de PGZ, 10, 20, 30 mg/kg/dia por 3 semanas, melhorou o desempenho de ratos idosos em teste de labirinto aquático de Morris (MWM) ao estimular PPARγ. Além disso, diminuiu o estresse oxidativo constatado por um retardo do envelhecimento, porém sem comprovações de vias moleculares.
A10- Justin A. et. al, 2020 ¹⁹		Utilizando a PGZ como padrão, foram desenvolvidas e sintetizadas duas novas glitazonas (G1 e G2), as quais apresentaram um efeito neuroprotetor na linhagem SH-SY5Y induzida por lipossacarídeos a neurotoxicidade dopaminérgica, ao ativarem o receptor PPARγ e seu co-ativador PGC-1α. G2 teve uma atividade significativamente maior em comparação com G1 e o controle PGZ.

A11- Mullin, S. et al. ²⁵	Ambroxol	Primeiro ensaio clínico de um subtipo estratificado (geneticamente definido da DP), onde utilizou-se ambroxol na forma farmacêutica comprimido, em doses progressivas de até 420 mg, 3 vezes ao dia por 279 dias. Observou-se que o ambroxol conseguiu atravessar o LCR e estimular a atuação de GCase, o que favorece uma diminuição dos níveis de agregados de α -sinucleína.
A12- Silveira, C. R. A. et al., 2019 ²⁰		O ambroxol pode aumentar os níveis de GCase, enzima que é vista como uma possível terapia com o intuito de retardar a neurodegeneração na DP.
A13- Mishra A. & Krishnamurthy S., 2019 ⁸		O ambroxol aumentou os níveis de TH na substância negra dos animais com modelo de indução da DP com 6-OHDA, atenuando as alterações no complexo mitocondrial-I, aumentando a atividade enzimática da GCase e concentração da α -sinucleína solúvel no tecido nigral dos ratos.
A14- Grigor'eva, E.V. et al., 2023 ¹⁰		O ambroxol causou um aumento significativo na atividade da GCase em neurônios dopaminérgicos derivados de PSCs de ambos os portadores de mutação (GBA-PD e portador de GBA) em comparação com células não tratadas.

DISCUSSÃO

Embora a origem exata da DP não tenha sido definida, as pesquisas para um tratamento efetiva têm sido progressivas. Até o momento não há cura para a doença e os tratamentos procuram apenas controlar os sintomas ao invés de prevenir ou retardar a evolução da DP¹¹. A prática terapêutica para esta doença neurodegenerativa tem se baseado em terapias não farmacológicas, quando os sintomas não afetam a qualidade de vida do paciente, tratamentos com medicamentos, cirurgias ou uma combinação de diferentes tratamentos¹². O tratamento da DP com os medicamentos disponíveis tem efeitos sintomáticos positivos. Porém ainda não existe na prática clínica terapias neuroprotetoras ou modificadoras de doença capazes de retardar a progressão da doença¹¹.

A DP é conhecida por estar diretamente relacionada à inflamação cerebral, ativação microglial e sobrecarga de cálcio intracelular². A nimodipina é uma di-hidropiridina, antagonista dos canais de cálcio que bloqueia o fluxo de cálcio extracelular através dos canais de cálcio dependentes de voltagem tipo L. Apesar deste fármaco ser aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção e tratamento de déficits neurológicos em pacientes com hemorragia subaracnóidea aneurismática (HASA), ele afeta diversos tipos celulares em todo o organismo e portanto, sugere-se que a nimodipina apresente mecanismos



de ação mais complexos do que a simples inibição da vasoconstrição¹⁴. Estudos recentes têm demonstrado habilidades neuroprotetoras do nimodipina em modelos animais da DP.

O estudo (A2) relatou uma neuroproteção dopaminérgica após tratamento com nimodipina, atenuando a morte neuronal e melhorando a função motora em ratos com modelo de DP induzido por 6-OHDA. Além disso, esse estudo investigou os níveis das proteínas de ligação ao cálcio, calpaína e calbidina e seus RNAm para entender o mecanismo de neuroproteção induzido pelo nimodipina no modelo de indução por MPP⁺ ou mediada por MPTP, respectivamente na linhagem celular SH-SY5Y ou em camundongos. Após as análises verificou-se que o MPP⁺ em células SH-SY5Y e MPTP no RNAm do estriado de camundongos reduziu os níveis de calbidina e aumentaram calpaína. O nimodipina foi capaz de aumentar a expressão da calbinidina e reduzir a calpaína. Esses resultados sugerem que a morte neuronal dopaminérgica mediada pela neurotoxina parkinsoniana pode envolver alterações nas proteínas reguladoras do cálcio e que estes podem ser corrigidos pela inibição da atividade do VDCC do tipo L¹³.

Ainda com relação à ação neuroprotetora da nimodipina na DP, os dados descritos por (A1) propõem um novo estilo de encapsulamento de nimodipina, do tipo nanocarreadores, o qual se mostrou eficaz na neuroproteção em ratos portadores de DP induzida por 6-OHDA, além de ser não invasivo. Esse sistema proporcionou uma ligação com alta afinidade e especificidade aos canais de cálcio, tendo bons resultados na atividade neuroprotetora².

A inflamação crônica é o principal marcador neuropatológico da DP, com aumento da ativação microglial e de astrócitos na substância negra, o que favorece a progressão da neurodegeneração¹⁵. A ativação de astrócitos pode estimular a regulação positiva do fator nuclear κ das vias de sinalização das células B ativadas (NF- κ B) contribuindo para o aumento do processo inflamatório¹⁶. Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) são uma superfamília de receptores nucleares conhecidos como fatores de transcrição ativados por ligantes e participam ativamente na regulação da diferenciação celular e inflamação¹⁷. Existem três isoformas, PPAR- α , PPAR- β e PPAR- γ ; dentre estas, destaca-se o PPAR- γ , o qual causa transcrição de diversos genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídeos, bem como na produção dos mediadores inflamatórios¹⁸.

O agonista PPAR- γ , pioglitazona é um antidiabético oral que exerce efeitos anti-inflamatórios ao reduzir a produção de citocinas e o estresse oxidativo em modelos de doenças neurodegenerativas, tendo recebido considerável interesse como agente neuroprotetor¹⁹. No



estudo (A9), demonstrou-se que a pioglitazona atenua a ativação microglial em modelo de DP induzido por 6-OHDA. Além disso, esse estudo constatou que o tratamento com a pioglitazona por via intraperitoneal resultou na redução do estresse oxidativo pela observação de que houve um retardo no envelhecimento, porém não houve comprovação por vias moleculares¹⁸.

Uma outra pesquisa realizada por (A3) observou os efeitos da pioglitazona sobre os principais marcadores inflamatórios após a lesão induzida por 6-OHDA em ratos, confirmando o efeito neuroprotetor da pioglitazona através da redução mitocondrial e do fator de transcrição NF- κ B¹. No que se refere ao estudo *in vitro* da DP, (A10), utilizou um modelo de indução da neurotoxicidade dopaminérgica por lipopolissacarídeos (LPS) em células SH-SY5Y, onde desenvolveu duas novas glitazonas por bioisoterismo e observou a ativação do receptor PPAR- γ e seu co-ativador PGC-1 α , levando a neuroproteção¹⁹.

Um outro mecanismo de ação da pioglitazona na atenuação do estresse oxidativo se dá através do estímulo da enzima paraoxonase-2, que apresenta efeito antioxidante. Os estudos (A4) e (A5), confirmaram o aumento da paraoxonase-2 após tratamento com pioglitazona 5 mg/kg/dia, reduzindo o estresse oxidativo, demonstrando seu efeito neuroprotetor^{23,24}. No entanto, o estudo (A5) foi realizado por 3 semanas, enquanto o primeiro durou apenas 5 dias de tratamento. Após a avaliação por um período maior, verificou-se que houve o efeito neuroprotetor na primeira semana de tratamento, porém na terceira semana esse efeito foi reduzido, constatando um aumento transitório em algumas áreas cerebrais²⁴.

Apesar de todos os dados efetivos obtidos em animais e culturas celulares, um estudo de coorte realizado em humanos por um período de cinco anos com o tratamento da DP com a pioglitazona teve como conclusão não haver relação entre o uso deste fármaco e a incidência da DP³.

Por fim foi realizada análise dos efeitos do ambroxol com potencial modificador da DP. Um alvo potencial para o tratamento da DP é a enzima Glucocerebrosidase (GCase; nome do gene GBA1), uma enzima degradativa presente no lisossoma que cliva a glicocerebrosidase, um glicopeptídeo neutro, presente nas membranas da maioria das células²¹. Uma mutação patológica no gene GBA1 é um dos fatores de risco mais expressivos para o desenvolvimento da DP²². Chaperonas farmacológicas são compostos químicos de baixo peso molecular, capazes de se ligar especificamente a uma enzima mutante, corrigir seu enovelamento e promover a translocação para o lisossomo²³. O ambroxol um agente mucolítico, sendo atualmente uma das mais promissoras chaperonas farmacológicas de GCase.



O estudo (A13) demonstrou que o ambroxol aumentou os níveis de tirosina hidroxilase na substância negra de animais em um modelo de indução da DP por 6-OHDA, atenuando as alterações no complexo mitocondrial-I, aumentou a atividade enzimática da GCase, bem como diminuiu a concentração de α -sinucleína solúvel no tecido nigral em ratos⁸.

Corroborando com o estudo *in vivo*, um estudo *in vitro*, (A14), com células neuronais dopaminérgicas derivadas de células-tronco pluripotentes (iPSCs) de portadores de mutação GBA e GBA-DP em comparação com células não tratadas. Após testes realizados, verificou-se um aumento significativo da GCase nos neurônios dopaminérgicos derivados de iPSCs¹⁰.

Em humanos, o estudo (A12) realizou um estudo clínico de fase II, onde verificou que o ambroxol aumentou os níveis de GCase, sendo uma possível terapia para retardar a neurodegeneração da DP²⁰. Em complemento a esses dados, (A11) realizou o primeiro ensaio clínico de um subtipo geneticamente estratificado da DP, onde utilizou o ambroxol na forma farmacêutica comprimido por 279 dias e verificou que este fármaco conseguiu atravessar o LCR e inativar a GCase livre, favorecendo uma redução dos níveis de α -sinucleína insolúvel²⁵.

CONCLUSÃO

A partir da pesquisa realizada nesta revisão, foi analisado o reaproveitamento dos medicamentos nimodipina, pioglitazona e ambroxol, já aprovados para uso clínico em diferentes terapêuticas, tendo como vista seus potenciais usos como modificadores da doença de Parkinson. Este estudo teve como base a busca de fármacos eficazes em sua ação neuroprotetora e que haja perspectiva de serem utilizados no tratamento da doença em questão e colocado em uso a curto prazo quando comparados aos novos compostos. Uma vez que a doença de Parkinson acomete cerca de 1% da população mundial e que não há nenhuma terapia efetiva na reversão da doença, é de suma importância a análise dos fármacos com maior potencial de eficácia terapêutica.

Após a verificação dos dados obtidos, pode-se observar que os três fármacos têm ação neuroprotetora comprovadas. O ambroxol já está em fase mais avançada para aprovação de uso clínico, uma vez que ele é capaz de reduzir os níveis da forma patológica da proteína α -sinucleína, que está envolvida no mecanismo central de desenvolvimento da doença de Parkinson. No entanto, a continuidade dos estudos clínicos e estudos farmacocinéticos e



farmacodinâmicos ainda são necessários para garantir a eficácia e a segurança do uso desse medicamento.

A pioglitazona também foi identificada como potencial tratamento da doença de Parkinson, estudos *in vivo* e *in vitro* verificaram ação neuroprotetora destes fármacos por dois mecanismos distintos, através da ativação do agonista PPAR- γ bem como através da estimulação da enzima paroxonase-2, a qual reduz o estresse oxidativo desencadeado na neuropatologia da doença de Parkinson. Apesar da comprovação dessa atividade na fase pré-clínica verificamos que ainda existe uma lacuna nos estudos clínicos desse antidiabético oral como neuroprotetor e de sua dose efetiva na manutenção de sua eficácia terapêutica.

Por fim, esta revisão de literatura obteve dados potenciais quanto a ação neuroprotetora da nimodipina, fármaco que já está em uso no tratamento de déficits neurológicos ocasionados por hemorragia subaracnóidea aneurismática. Modelos experimentais pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* verificaram ação neuroprotetora da nimodipina na terapia da doença de Parkinson, no entanto, o mecanismo exato dessa atividade, bem como um consenso da dose efetiva deste fármaco ainda não foi obtido.

A partir do exposto foi possível observar que os três fármacos estudados têm um grande potencial na terapêutica da doença de Parkinson, apesar de ainda necessitarem de estudos complementares. Isto demonstra que estudos de reaproveitamento de medicamentos têm grande importância para doenças ainda sem cura, uma vez que já têm aprovação de uso para outras práticas terapêuticas. Além disso, esse estudo pôde identificar a possibilidade do tratamento efetivo da doença de Parkinson com medicamentos de baixo custo, tendo um maior alcance para uso da população em geral.

REFERÊNCIAS

1. MACHADO, M. M. F. et al. PPAR- γ agonist pioglitazone reduces microglial proliferation and NF- κ B activation in the substantia nigra in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 4, p. 556–564, 2019.
2. JI, B. et al. Combining nanoscale magnetic nimodipine liposomes with magnetic resonance image for Parkinson's disease targeting therapy. **Nanomedicine**, v. 12, n. 3, p. 237–253, 2017.

- 
3. WU, H.-F. et al. Pioglitazone use and Parkinson's disease: a retrospective cohort study in Taiwan. **BMJ Open**, v. 8, n. 8, p. e023302–e023302, 2018.
 4. BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10291, p. 2284–2303, 2021. GRIGOR'EVA, E. V. et al. Biochemical Characteristics of iPSC-Derived Dopaminergic Neurons from N370S GBA Variant Carriers with and without Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, 2023.
 5. SCHAPIRA, A. H. V.; CHAUDHURI, K. R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 435–450, 2017.
 6. CENCI, M. A.; SKOVGÅRD, K.; ODIN, P. Non-dopaminergic approaches to the treatment of motor complications in Parkinson's disease, **Neuropharmacology**, v.210, p. 109027, 2022.
 7. LEMOS DE AZEVEDO, L.; CARDOSO, F. Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com doença de Parkinson The action of levodopa and its influence on voice and speech of patients with Parkinson disease. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**, v. 14, n. 1, p. 136–177, 2009.
 8. MISHRA, A.; KRISHNAMURTHY, S. Neurorestorative effects of sub-chronic administration of ambroxol in rodent model of Parkinson's disease. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 3, p. 429–444, 2020.
 9. FRANCARDO, V. et al. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, v. 298, n. August, p. 137–147, 2017.
 10. GRIGOR'EVA, E. V. et al. Biochemical Characteristics of iPSC-Derived Dopaminergic Neurons from N370S GBA Variant Carriers with and without Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, 2023.
 11. ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 6, p. 548–560, 2020.
 12. LEE, T. K.; YANKEE, E. L. A review on Parkinson's disease treatment. **Neuroimmunology and Neuroinflammation**, v. 8, p. 222, 2022.
 13. SINGH, A. et al. Nimodipine attenuates the parkinsonian neurotoxin, MPTP-induced changes in the calcium binding proteins, calpain and calbindin. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 95, p. 89–94, 2019.
 14. CARLSON, A. P. et al. Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 1, p. 65–82, 2019.
 15. ZHANG, J. et al. The peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist pioglitazone prevents NF- κ B activation in cisplatin nephrotoxicity through the reduction of p65 acetylation via the AMPK-SIRT1/p300 pathway. **Biochemical Pharmacology**, v. 101, p. 100–111, 2016.



16. BONATO, J. M. et al. Pioglitazone reduces mortality, prevents depressive-like behavior, and impacts hippocampal neurogenesis in the 6-OHDA model of Parkinson's disease in rats. **Experimental Neurology**, v. 300, n. July 2017, p. 188–200, 2018.

17. LIU, Mei et al. Pioglitazone attenuates neuroinflammation and promotes dopaminergic neuronal survival in the nigrostriatal system of rats after diffuse brain injury. **Journal of neurotrauma**, v. 34, n. 2, p. 414-422, 2017.

18. BEHESHTI, F. et al. PPAR γ activation improved learning and memory and attenuated oxidative stress in the hippocampus and cortex of aged rats. *Physiological Reports*, v. 10, n. 24, p. 1–13, 2022. ALL, P. M. et al. <http://www.jupiter-jazz.com/wordpress/wp-content/data/tr4kv2/html/chapter2-SSS.html> Page 1 of 29. v. 2, p. 1–29, 2005.

19. JUSTIN, A. et al. Rational Design, Synthesis, and In Vitro Neuroprotective Evaluation of Novel Glitazones for PGC-1 α Activation via PPAR- γ : a New Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Disorders. **Neurotoxicity Research**, v. 37, n. 3, p. 508–524, 2020.

20. SILVEIRA, C. R. A. et al. Ambroxol as a novel disease-modifying treatment for Parkinson's disease dementia: Protocol for a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC Neurology**, v. 19, n. 1, p. 1–10, 2019.

21. GÓMEZ, G. et al. GBA mutations in Gaucher type I Venezuelan patients: ethnic origins and frequencies. **Journal of Genetics**, v. 96, n. 4, p. 583–589, 2017.

22. YILMAZER, B. et al. Investigation of novel pharmacological chaperones for Gaucher Disease. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 76, p. 364–378, 2017.

23. BLACKBURN JK et al. Pioglitazone activates paraoxonase-2 in the brain: A novel neuroprotective mechanism. **Exp Neurol**. 2020 May; 327:113234. Epub 2020 Feb 7.

24. BLACKBURN JK et al. Pioglitazone transiently stimulates paraoxonase-2 expression in male nonhuman primate brain: Implications for sex-specific therapeutics in neurodegenerative disorders. **Neurochem Int**. 2022 Jan;152:105222.. Epub 2021 Nov 9.

25. MULLIN S, et al. Ambroxol for the Treatment of Patients With Parkinson Disease With and Without Glucocerebrosidase Gene Mutations: A Nonrandomized, Noncontrolled Trial. **JAMA Neurol**. 2020 Apr 1;77(4):427-434.