A dopamina é essencial no controle motor pois estabelece a comunicação entre estruturas cerebrais responsáveis pelo movimento. Dessa maneira, a falta de dopamina devido à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta impede a comunicação adequada entre as estruturas cerebrais responsáveis pelo movimento, ocasionando os problemas motores observados na doença de Parkinson.

Como a L-Dopa melhora os sintomas da doença de Parkinson? Primeiro, a L-Dopa é metabolizada até atingir a corrente sanguínea e chegar à barreira hematoencefálica. Após atravessar a barreira hematoencefálica (**Figura 4** – etapa 1), a L-Dopa será convertida em dopamina no interior dos neurônios dopaminérgicos que ainda não morreram (**Figura 4** – etapa 2) pela ação de uma enzima chamada "dopamina descarboxilase". Quando a dopamina estiver pronta, ela será armazenada em pequenas vesículas dentro dos neurônios, denominadas vesículas sinápticas (**Figura 4** – etapa 3). As moléculas de dopamina serão liberadas das vesículas na fenda sináptica, local entre dois neurônios onde ocorre a comunicação entre dois neurônios, ou seja, a sinapse (**Figura 4** – etapa 4). Posteriormente, a dopamina irá interagir com os receptores dopaminérgicos dos neurônios pós-sinápticos, restabelecer a comunicação neuronal e fazer com que os sintomas da doença de Parkinson desapareçam. O paciente pode voltar a ter um comportamento motor comum e uma melhor qualidade de vida.

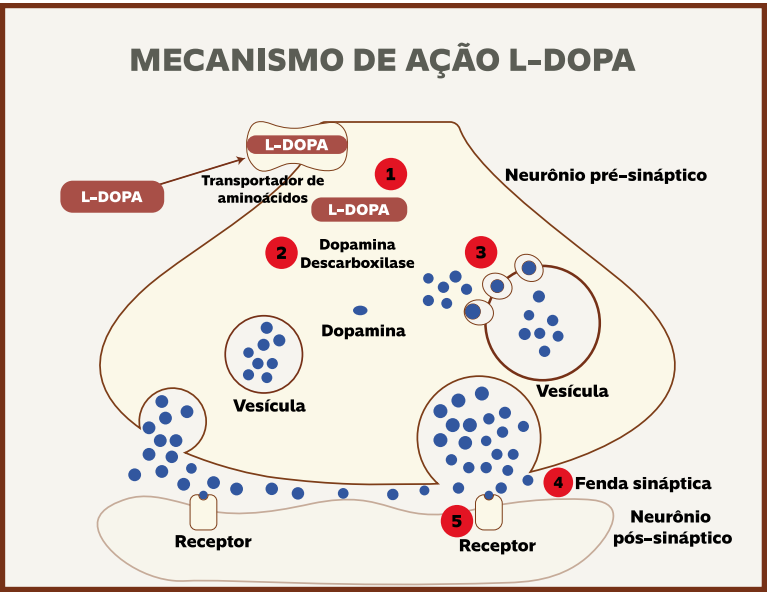


Figura 4 - Ilustração demonstrando o mecanismo de ação da L-Dopa.

Criação: Rayanne Poletti Guimarães.

Referência Bibliográfica:

ANTONIO FLORENCIO. **A L-Dopa e o Mal de Parkinson - Universidade da Química**. Disponível em: https://bit.ly/2JAtaow. Acesso em: 22 de maio de 2019.

DUTY, S.; JENNER, P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. **British journal of pharmacology**, v. 164, n. 4, p. 1357–91, out. 2011.

FILHO, D. M.; RESENDE, R. R.; PARREIRA, R. C. ATRAVESSANDO A BARREIRA: Nanotecnologia Revolucionando o Tratamento Do Cérebro! **Nanocell News**, v. 4, n. 13, p. NA-NA, 7 ago. 2017.

MARSDEN, C. D.; PARKES, J. D. Success and Problems of Long-Term Levodopa Therapy in Parkinson'S Disease. **The Lancet**, v. 309, n. 8007, p. 345–349, 1977.

OLSSON, M. et al. F**orelimb Akinesia in the Rat Parkinson Model: Differential Effects of Dopamine Agonists and Nigral Transplants as Assessed by a New Stepping TestThe Journal of Neuroscience**. [s.l: s.n.]. Disponível em: https://bit.ly/2YF9aok. Acesso em: 14 de maio de 2019.

Imagem da capa: Portal T5. Disponível em: https://bit.ly/2YLc9vk. Acesso em 23 de maio de 2019.

Autores:
Rayanne Poletti Guimarães
Danilo Leandro Ribeiro
Fernando Eduardo Padovan Neto

Diagramação:
Roberto Galetti Sanchez

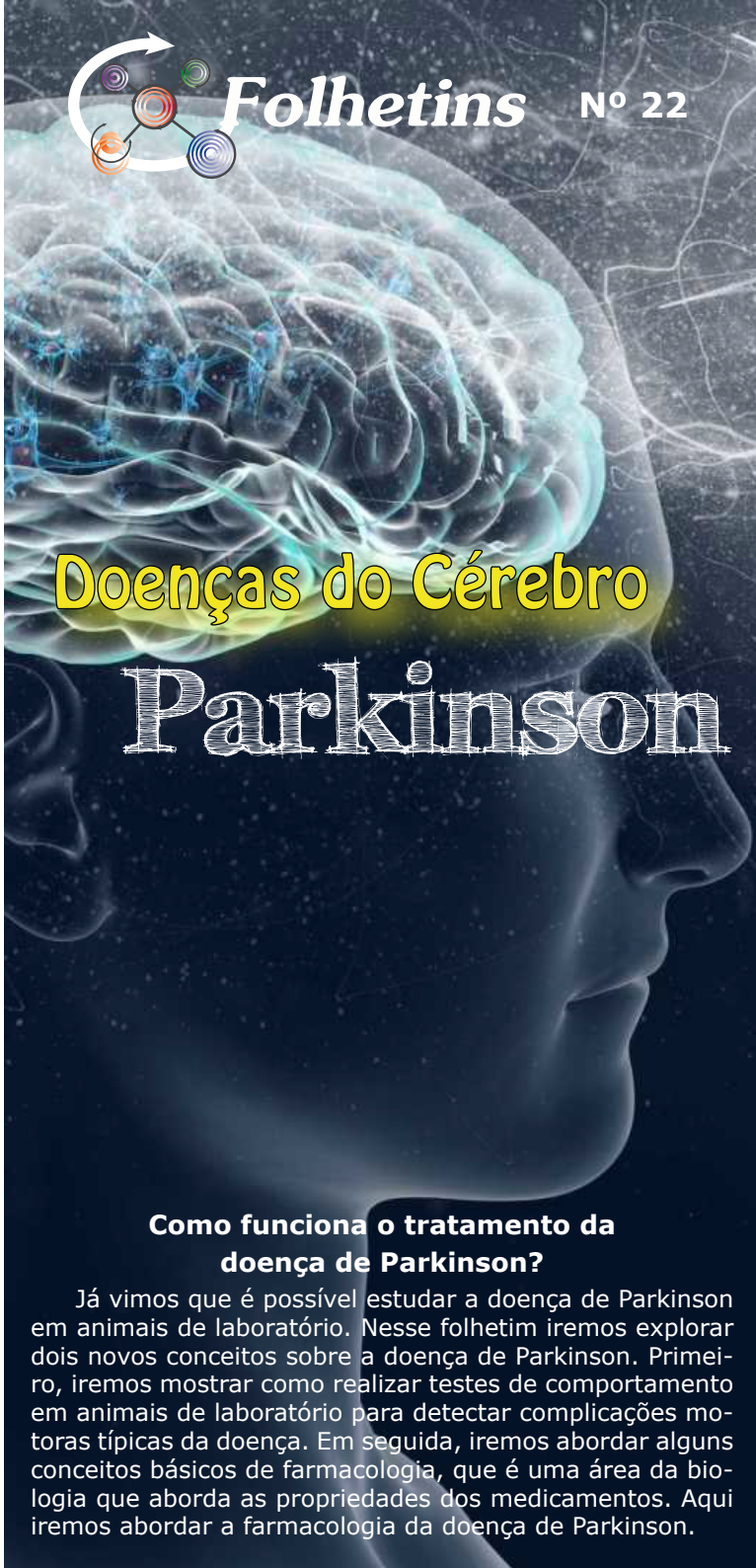
ISSN 2446-7227

Produção:

CASA DA CIÊNCIA
Hemocentro RP

Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto
Rua Tenente Catão Roxo, 2501
Campus Universitário - Monte Alegre
Ribeirão Preto - SP
(16) 2101-9308
www.casadaciencia.com.br
e-mail: casadaciencia@hemocentro.fmrp.usp.br

Apoio:
USP FAPESP CNPq CTC INCTC



Como funciona o tratamento da doença de Parkinson?

Já vimos que é possível estudar a doença de Parkinson em animais de laboratório. Nesse folhetim iremos explorar dois novos conceitos sobre a doença de Parkinson. Primeiro, iremos mostrar como realizar testes de comportamento em animais de laboratório para detectar complicações motoras típicas da doença. Em seguida, iremos abordar alguns conceitos básicos de farmacologia, que é uma área da biologia que aborda as propriedades dos medicamentos. Aqui iremos abordar a farmacologia da doença de Parkinson.

Revisando os conceitos básicos sobre a doença de Parkinson e modelo animal

Os conceitos básicos sobre a doença de Parkinson já foram explicados no Folhetim anterior(https://bit.ly/2vX7Dh6). Resumidamente, a doença de Parkinson é caracterizada como uma doença neurodegenerativa progressiva, ou seja, tem como principal fator a morte contínua de alguns neurônios do cérebro, principalmente os neurônios dopaminérgicos (produtores do neurotransmissor dopamina) da substância negra compacta. A substância negra compacta é uma das estruturas cerebrais responsáveis pelo controle motor, e a degeneração de seus neurônios têm como consequência a falta de dopamina em regiões específicas do cérebro, acarretando nos principais sintomas da doença de Parkinson: lentidão e dificuldade de iniciação de movimentos, tremor de repouso, rigidez e anormalidade postural.

No Folhetim anterior também vimos que é possível induzir Parkinson experimental em animais de laboratório. O que queremos discutir agora é a importância desse modelo animal no estudo da doença de Parkinson. Para que serve um rato com Parkinson experimental? Uma vez que existem diferenças marcantes entre um ser humano e um rato de laboratório, porque os cientistas usam animais de laboratório para estudar neurociência?

Os ratos são os animais mais utilizados em laboratório como modelo para doenças neurológicas, facilitando o estudo dessas doenças e de novas terapias antes de se fazer testes em pacientes humanos. Apesar de existirem claras diferenças entre um rato e um primata, estudos anatômicos têm identificado cada vez mais semelhanças nos circuitos neuronais entre essas espécies.

Existem diferentes tipos de modelos animais que podem ser utilizados experimentalmente em laboratório. O modelo ideal deve apresentar elevado grau de validade de construto, de face e preditiva. A validade de construto seria a semelhança com a origem e o desenvolvimento da doença, ou seja, tanto em seres humanos quanto em modelo experimental ocorre deficiências motoras devido à perda de células dopaminérgicas. A validade de face seria a semelhança dos sintomas, bioquímica e patologia, ou seja, o modelo animal apresenta sintomas semelhantes à doença em humanos como por exemplo: a dificuldade de iniciar movimentos. A validade preditiva seria a capacidade de identificar positivamente agentes clinicamente eficazes, ou seja, se um fármaco possivelmente apresentará os mesmos efeitos tanto em modelo animal quanto em humanos.

Detectando déficits motores no modelo animal da doença de Parkinson

O teste de caminhada (**Figura 1**) é utilizado para avaliar a ausência ou perda do movimento voluntário que ocorre após a morte dos neurônios dopaminérgicos da substância negra compacta. Nesse teste, o experimentador segura a parte posterior do corpo do animal de modo que fiquem elevados e, com a outra mão, um dos membros anteriores é mantido imóvel para que o peso do animal seja suportado apenas por uma das patas. Nessa posição, os animais são movidos horizontalmente por uma distância determinada. O número de passos realizados pelo membro que suporta o peso animal é quantificado.

Em geral, os animais normais conseguem caminhar entre dez a treze passos, enquanto os animais parkinsonianos caminham entre zero a cinco passos.

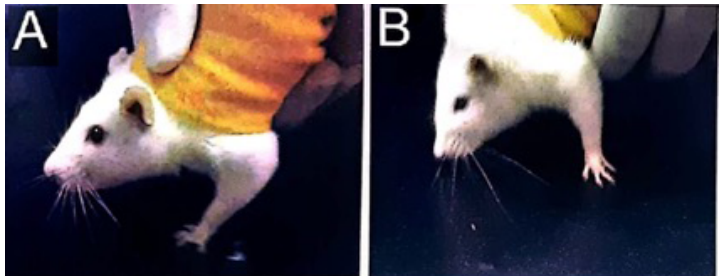


Figura 1- Teste de caminhada realizado em um animal normal (A) e em um animal parkinsoniano (B). Observe que o animal da direita não consegue caminhar normalmente.

O tratamento da doença de Parkinson

Sabemos que a deficiência de dopamina é a principal causa das complicações motoras da doença de Parkinson. Dessa maneira, por que não podemos iniciar uma terapia utilizando diretamente a reposição da dopamina como medicamento? Você saberá a resposta no próximo tópico!

• A barreira hematoencefálica e sua relação com a terapia da doença de Parkinson

A barreira hematoencefálica (**Figura 2**) é uma estrutura de permeabilidade seletiva, que existe entre o sangue (hemato) e o sistema nervoso central (encefálica), cujo a principal função é proteger o cérebro de substâncias estranhas que possam estar presentes no sangue. A barreira atua protegendo o cérebro contra bactérias, fungos, parasitas e mantém o ambiente químico cerebral equilibrado, selecionando e permitindo que apenas que alguns compostos passem do sangue para o cérebro.

A estrutura química da dopamina possui algumas características que não permitem que ela ultrapasse a barreira hematoencefálica. Por esse motivo, não seria possível iniciar uma terapia tomando diretamente dopamina, pois

ela não conseguiria chegar ao cérebro, sendo impedida pela barreira hematoencefálica e assim não seria possível ter uma melhora dos sintomas.

Caso a dopamina tenha efeito em outras áreas do corpo que não seja no sistema nervoso central, podem ocorrer alguns efeitos colaterais tais como, náuseas, vômitos, taquicardia, entre outros.

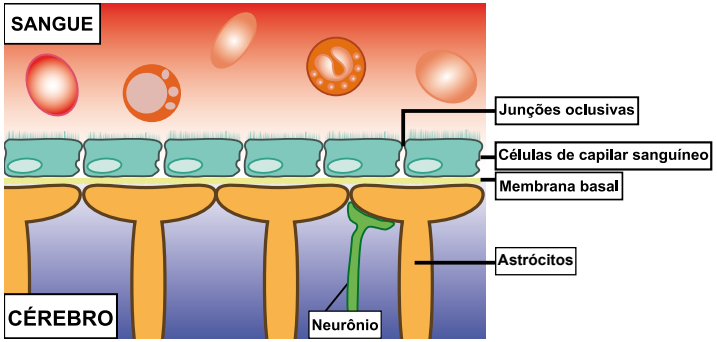


Figura 2 - Ilustração da estrutura da barreira hematoencefálica.
Referência: https://bit.ly/2HlKhbB

• O tratamento com a Levodopa

A Levodopa, ou L-Dopa, como é popularmente conhecida, é o principal medicamento utilizado no tratamento da doença de Parkinson. A L-Dopa é a molécula precursora da dopamina, ou seja, a L-Dopa pode ser convertida a dopamina a partir de algumas alterações em sua estrutura química. Mais especificamente falando, a única diferença entre essas duas moléculas é a presença de um grupamento de ácido carboxílico (COOH) na L-Dopa (**Figura 3**).

A estrutura química da L-Dopa assemelha-se à estrutura de um aminoácido. Como na barreira hematoencefálica há presença de transportadores de aminoácidos, a L-Dopa consegue passar para dentro do sistema nervoso central através desses transportadores. A partir da administração da L-Dopa é possível alcançar a reposição dos níveis normais de dopamina cerebral.

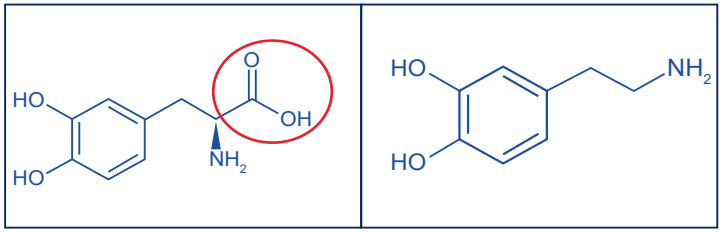


Figura 3 - Comparação entre a estrutura química da L-Dopa com a presença de um grupamento carboxílico circulado em vermelho (A) e da dopamina (B).
Referência: https://bit.ly/2W8OeZa