

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

RÔMULO TORRES OLIVEIRA CAVALCANTI

**Estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia da doxiciclina no  
tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença  
de Parkinson**

Ribeirão Preto  
2022

RÔMULO TORRES OLIVEIRA CAVALCANTI

**Estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia da doxiciclina no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença de Parkinson**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de “Mestre em Ciências”, no Programa de Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas, na área de concentração em Doenças Crônico-Degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso.

Orientador: Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Torres, Rômulo Oliveira Cavalcanti.

Estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia da doxiciclina no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença de Parkinson. Ribeira Preto, 2022.

57 p.:il.; 30cm

Tese de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Tumas, Vitor.

1 Doença de Parkinson. 2. Discinesias induzidas pela levodopa. 3. Doxiciclina.

A versão original encontra-se disponível tanto na biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses de Dissertações de USP (BDTD)

TORRES, R. O. C. **Estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia da doxiciclina no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença de Parkinson.** 2022. Tese (Mestrado profissional em neurociências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof Dr.

---

Instrução

---

Julgamento

---

Prof Dr.

---

Instrução

---

Julgamento

---

Prof Dr.

---

Instrução

---

Julgamento

---

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Francisco e Eliéte, que sempre estiveram ao meu lado na difícil jornada da vida.

À minha esposa, Luizyara, companheira nos momentos mais difíceis.

À equipe do ambulatório de Doenças Extrapiramidais do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pelo conhecimento adquirido nessa caminhada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo estímulo a busca de conhecimento.

## RESUMO

TORRES, R. O. C. **Estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia da doxiciclina no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença de Parkinson.** 2022. Tese (Mestrado profissional em neurociências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

A doença de Parkinson (DP) é uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes, caracterizada pela presença de sintomas motores clássicos (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural). O tratamento sintomático é efetivo, mas o tratamento crônico com a levodopa está associado ao aparecimento das complicações motoras, que inclui as discinesias induzidas pela levodopa (DIL). As DIL são um problema clínico frequente e importante no curso do tratamento da DP com morbidade significativa, e não existe ainda um tratamento muito eficaz para o seu controle. Assim, iniciativas buscando desenvolver intervenções eficazes para esse problema clínico são importantes. Novas evidências mostram que a fisiopatologia das DIL estaria associada à ativação de processos inflamatórios no sistema nervoso central. O aumento na presença de astrócitos e micróglia, ativados, assim como de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , no estriado de animais submetidos ao modelo experimental de discinesia embasa esta hipótese. Além disso, agentes anti-inflamatórios, como corticosteroides e antagonistas de receptor de citocinas, induziram redução dos movimentos discinéticos nestes modelos animais. A doxiciclina é uma droga de efeito antimicrobiano, mas com propriedade de inibição de metaloproteinases da matriz extracelular e com atividade antioxidante e anti-inflamatória no sistema nervoso central. Em estudos experimentais a droga reduziu as DIL em roedores. Seu uso clínico crônico por via oral é padronizado para várias doenças humanas como a malária e a rosácea, apresentando boa margem de segurança. Por isso, consideramos a possibilidade de que o tratamento com doxiciclina oral pudesse reduzir as DIL em pacientes com DP, sem causar eventos adversos significativos. Realizamos um estudo piloto, fase II, aberto, não-controlado, de intervenção terapêutica, utilizando a doxiciclina em doses de 200mg/dia, em pacientes com DP apresentando DIL. O objetivo foi verificar se a droga reduziria as DIL avaliadas: pela escala unificada de avaliação das discinesias (*Unified Dyskinesia Rating Scale - UDysRS*) e pelo diário motor, após 12 semanas de tratamento. Nós incluímos e tratamos 8 pacientes, e observamos redução significativa do escore global da *UDysRS* (Friedman's  $X^2 = 9.6$ ,  $p = 0.008$ ) e no tempo ON com discinesias problemáticas (Friedman's  $X^2 = 10.8$ ,  $p = 0.004$ ) em relação às avaliações iniciais. Não observamos piora do parkinsonismo e nem efeitos adversos importantes. Concluímos que a doxiciclina parece segura e pode ser eficaz em reduzir as DIL em pacientes com DP.

**Palavras-chave:** Doença de Parkinson; discinesias induzidas pela levodopa; doxiciclina.

## ABSTRACT

**TORRES, R. O. C. Pilot study to verify the safety and efficacy of doxycycline in the treatment of levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's Disease.** 2022. Thesis (Professional master's in neuroscience) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Parkinson's disease (PD) is one of the most prevalent neurodegenerative diseases, characterized by the presence of classic motor symptoms (rest tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability). Symptomatic treatment is effective, but chronic treatment with levodopa is associated with the onset of motor complications, which include levodopa-induced dyskinesias (LID). LIDs are a frequent and important clinical problem in the course of treatment of PD with significant morbidity, and there is still no very effective treatment for their control. Thus, initiatives seeking to develop effective interventions for this clinical problem are important. New evidence shows that the pathophysiology of LID would be associated with the activation of inflammatory processes in the central nervous system. The increase in the presence of activated astrocytes and microglia, as well as pro-inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ , in the striatum of animals submitted to the experimental model of dyskinesia supports this hypothesis. In addition, anti-inflammatory agents, such as corticosteroids and cytokine receptor antagonists, induced a reduction in dyskinetic movements in these animal models. Doxycycline is a drug with an antimicrobial effect, but with the property of inhibiting metalloproteinases in the extracellular matrix and with antioxidant and anti-inflammatory activity in the central nervous system. In experimental studies the drug reduced LID in rodents. Its chronic clinical use by oral route is standardized for several human diseases such as malaria and rosacea, presenting a good margin of safety. Therefore, we considered the possibility that oral doxycycline treatment could reduce LID in PD patients without causing significant adverse events. We carried out a pilot, phase II, open-label, uncontrolled, therapeutic intervention study using doxycycline at doses of 200mg/day in PD patients with LID. The objective was to verify if the drug would reduce the LID assessed: by the Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) and by the motor diary, after 12 weeks of treatment. We enrolled and treated 8 patients, and observed a significant reduction in the overall UdysRS score (Friedman's  $X^2 = 9.6$ ,  $p = 0.008$ ) and ON time with problematic dyskinesias (Friedman's  $X^2 = 10.8$ ,  $p = 0.004$ ) compared to baseline assessments. We did not observe worsening of parkinsonism and no significant adverse effects. We conclude that doxycycline appears safe and may be effective in reducing LID in patients with PD.

**Keywords:** Parkinson's Disease; levodopa-induced dyskinesias; doxycycline.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diário do estado motor (DEM).....	20
Figura 2: Desenho do estudo .....	23
Figura 3: Gráfico boxplot mostrando número de horas por dia em que os pacientes apresentavam discinesias (MDS-UPDRS parte IV – complicações motoras) na avaliação inicial, na avaliação com 4 semanas e na avaliação com 12 semanas.....	27
Figura 4: Gráfico boxplot mostrando os escores relacionados ao impacto funcional das discinesias (MDS-UPDRS parte IV – complicações motoras) na avaliação inicial, na avaliação com 4 semanas e na avaliação com 12 semanas .....	28
Figura 5: Gráfico boxplot mostrando o escore total da pontuação da UDysRS (partes Histórica e Objetiva). .....	29
Figura 6: Gráfico boxplot mostrando a pontuação total da UDysRS parte Histórica. .	30
Figura 7: Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em ON com discinesias que atrapalham atividades habituais diárias. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação .....	32
Figura 8: Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em sono. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação .....	32
Figura 9: Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em OFF. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação..	33
Figura 10: Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em ON sem discinesias. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação. ....	34
Figura 11: Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em ON com discinesias benignas (que não atrapalham as atividades habituais). Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação .....	34
Figura 12:Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas não assinaladas (horários não informados pelos pacientes). Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação .....	35
Figura 13: Gráfico demonstrando a impressão subjetiva do avaliador e do paciente na 4º semana de tratamento. ....	36
Figura 14 Gráfico demonstrando a impressão subjetiva do avaliador e do paciente na 12º semana de tratamento. ....	36



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios de inclusão/exclusão .....	18
Tabela 2: Características dos 8 pacientes incluídos no estudo.....	25
Tabela 3: Escores obtidos na escala MDS-UPDRS na avaliação basal e após 4 e 12 semanas de tratamento com doxiciclina.....	26
Tabela 4: Escores obtidos na escala UDysRS na avaliação basal e após 4 e 12 semanas de tratamento com doxiciclina.....	28
Tabela 5: Resultados dos DEM na avaliação basal e após 4 2 12 semanas de tratamento com doxiciclina (teste não-paramétrico de Friedman para medidas Repetitivas .....	31

## LISTA DE SIGLAS

CGI-C- Clinical Global Impression of Change

COX-2- Cicloxigenase 2

DEM- Diário do estado Motor

DP- Doença de Parkinson

DIL- Discinesias induzidas por levodopa

EXP- Ambulatório de distúrbios do movimento

FosB- Fator de transcrição da família Fos

GFAP- Proteína glial fibrilar ácida

iNOS- óxido nítrico sintase induzível

MDS- UPDRS- Escala Unificada de Avaliação para Doença de Parkinson

OX-42- Proteína equivalente a CD11b da micróglia

SNC- Sistema nervoso central

UDysRS- Escala Unificada para Avaliação de Discinesias

ROS- Espécies reativas de oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
1.1 Hipóteses e justificativa do estudo	12
1.2 Objetivo do estudo	12
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>13</b>
2.1 Doença de Parkinson e as discinesias induzidas pela levodopa	13
2.2 A fisiopatologia das discinesias induzidas por levodopa (DIL)	14
2.3 Nossos estudos sobre as discinesias induzidas pela levodopa	16
2.4 As tetraciclinas	17
2.5 A doxiciclina	18
<b>3 MATERIAL E MÉTODO</b>	<b>20</b>
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>25</b>
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>39</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>42</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>45</b>
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	45
Formulário de Dados Pessoais e Demográficos	48
Mini-exame do Estado Mental	50
Teste de Fluência Verbal Semântica	52
Escala Geriátrica de Depressão	52
Fluxograma para Diagnóstico de Demência na DP	53
Clinical Global Impression of Change (CGIC)	54
Protocolo de filmagem Rush	55
Sumário das pontuações	57

## **1 INTRODUÇÃO**

Este trabalho é um estudo piloto para verificar a segurança e a eficácia da doxiciclina no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com doença de Parkinson.

Adotamos para a construção da pesquisa o recrutamento de pacientes atendidos consecutivamente no ambulatório de distúrbios do movimento (EXP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP no período entre outubro de 2019 e maio de 2020. E na perspectiva teórico-metodológica, utilizamos a leitura das fontes bibliográficas e artigos científicos.

A apresentação dos dados do estudo encontra-se dividida em cinco partes, sendo a primeira a descrição da fundamentação teórica com explicações sobre a doença de Parkinson e as discinesias induzidas pela levodopa, a fisiopatologia das discinesias induzidas por levodopa (DIL), as discinesias induzidas pela levodopa, as tetraciclina e doxiciclina.

Na segunda parte retratamos sobre o método e material a ser utilizado na construção do estudo. Terceira e quarta partes relatamos a análise estatística e os resultados dos dados coletados. A quinta e última parte do estudo apresentaremos a discussão sobre a melhor forma de tratamento crônico com doxiciclina capaz de reduzir as DIL em pacientes com DP.

### **1.1 Hipótese e justificativa do estudo**

Nossa hipótese é que o tratamento crônico com doxiciclina seja capaz de reduzir as DIL em pacientes com DP.

### **1.2 Objetivo do estudo**

Avaliar a eficácia do tratamento com doxiciclina por 12 semanas em reduzir as discinesias induzidas por levodopa (DIL) nos pacientes com doença de Parkinson: um estudo aberto e não-controlado.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Doença de Parkinson e as discinesias induzidas pela levodopa

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta cerca de 3% dos brasileiros com mais de 64 anos de idade (BARBOSA et al., 2006). É a segunda doença neurodegenerativa mais comum na população, seguindo a doença de Alzheimer (POEWE et al., 2017). A doença é caracterizada pela presença de sintomas motores clássicos: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural, entretanto, os pacientes também sofrem com diversos outros sintomas não-motores ao longo do curso da doença (POEWE et al., 2017). A fisiopatologia da DP é complexa e ainda é tema de ampla discussão. Mais recentemente tem recebido destaque a hipótese de que a agregação patológica de oligômeros da proteína alfa-sinucleína seja o fator central para a origem e disseminação progressiva do processo patológico no sistema nervoso central (BRAAK; TREDICI, 2017). Do ponto de vista neuropatológico, a DP é caracterizada pela perda acentuada de neurônios dopaminérgicos na pars compacta da substância nigra (SNc) e pela presença de inclusões intracitoplasmáticas neuronais, conhecidas como corpos e neuritos de Lewy, nos neurônios remanescentes (POEWE et al., 2017; BRAAK; TREDICI, 2017).

O diagnóstico da DP é clínico, e só é possível quando os sintomas motores se manifestam. Nesse momento, já ocorreu perda de mais de 50% dos neurônios da SNc (POEWE et al., 2017). Essa perda celular leva à redução de terminais dopaminérgicos e à depleção de dopamina no putâmen e no caudado (POEWE et al., 2017). As concentrações de dopamina estriatal se correlacionam com a gravidade dos sintomas motores, especialmente com a bradicinesia. Há cerca de 50 anos, a descoberta de que a levodopa, que é um precursor da síntese de dopamina, seria uma droga eficaz para tratar os sintomas motores da DP, revolucionou o tratamento da doença (POEWE et al., 2017). Desde então, novas drogas foram introduzidas no arsenal terapêutico, mas a levodopa continuou sendo a droga mais eficaz para o tratamento da DP.

A levodopa promove melhora significativa dos sintomas parkinsonianos. Sua principal característica farmacocinética é a rápida absorção e eliminação, com uma meia vida pouco maior que 1 hora. Apesar disso, nas fases iniciais da doença seu efeito clínico é duradouro e estável. Entretanto, após alguns anos de tratamento, começam a aparecer as flutuações motoras e as discinesias (POEWE et al., 2017).

Cerca de 50% dos pacientes tratados com levodopa desenvolvem flutuações motoras e/ou discinesias após 5 anos de tratamento com a droga. As discinesias induzidas pela levodopa (DIL) são movimentos anormais hipercinéticos que ocorrem geralmente em forma de coreia ou distonia, e que são causados pelo uso da medicação (POEWE et al., 2017). Os movimentos involuntários costumam surgir durante o momento em que a concentração cerebral de levodopa atinge seu nível máximo (discinesia de pico-de-dose), mas podem também ocorrer no início e no fim do efeito da medicação (discinesia bifásica) ou quando a concentração de levodopa está em seu valor mais inferior (distonia do período "OFF") (POEWE et al., 2017). Os principais fatores de risco para surgimento das discinesias são: o início precoce e a gravidade da doença e o uso de altas doses de levodopa (CALABRESI et al., 2010). Após o surgimento das DIL o tratamento do paciente fica mais complexo e dispendioso, e exige a utilização de várias estratégias terapêuticas na tentativa de minimizar o problema (CALABRESI et al., 2010). As DIL podem ser discretas, sem causar grandes transtornos aos pacientes, mas se não forem controladas podem evoluir em gravidade, podendo gerar um impacto funcional significativo, e aumentando o risco de quedas (RASCOL et al., 2015). Estudos mostram que as DIL são fator importante para a deterioração da qualidade de vida dos pacientes com DP (SLAWEK; DEREJKO; LASS, 2005).

Entre as diversas estratégias recomendadas para contornar as DIL, estão: a indicação do tratamento cirúrgico e a utilização de drogas para a redução dos movimentos anormais (FOX et al., 2011). A amantadina é a droga mais utilizada para esse fim, entretanto, os estudos terapêuticos são ainda limitados e há questionamentos sobre a durabilidade da eficácia dessa droga (FOX et al., 2011). A clozapina é uma alternativa, mas é uma droga que requer monitoramento rigoroso do hemograma para detecção de potenciais efeitos adversos sérios (FOX et al., 2011). Pode-se dizer que o tratamento farmacológico para controlar as DIL ainda é muito limitado, sendo muito importantes as iniciativas para o desenvolvimento de novas drogas e estratégias para esse fim (CALABRESI et al., 2010).

## **2.2 A fisiopatologia das discinesias induzidas por levodopa (DIL)**

As DIL são produzidas e mantidas por mecanismos neurobiológicos complexos que envolveriam fatores pré- e pós-sinápticos da transmissão dopaminérgica estriatal (CALABRESI et al., 2010). O fator pré-sináptico estaria associado aos mecanismos de produção e liberação de dopamina a partir da levodopa (CALABRESI et al., 2010).

A perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos que formam a via nigroestriatal, faz com que a liberação da dopamina pelos terminais remanescentes se torne cada vez menos controlada pelos mecanismos de armazenamento pré-sináptico (CALABRESI et al., 2010). Com a perda gradual desse mecanismo de “tamponamento”, as concentrações sinápticas de dopamina estriatal passariam a variar predominantemente de maneira pulsátil, diferentemente do que ocorre normalmente (CALABRESI et al., 2010). Essa pulsatilidade contribuiria para alterar o padrão de respostas pós-sinápticas. O fator pós-sináptico estaria relacionado a mudanças plásticas induzidas nos neurônios estriatais de projeção que têm receptores dopaminérgicos, e que formam as vias de processamento dos sinais nos gânglios da base. Esta somatória de alterações provocaria uma ativação excessiva da via direta da circuitaria dos núcleos da base, dando origem aos movimentos hiperkinéticos que caracterizam o distúrbio de movimento (CALABRESI et al., 2010). Várias observações sugerem que a alteração na sinalização dos receptores D1 seja fundamental para o desenvolvimento das discinesias (CALABRESI et al., 2010). O aparecimento das discinesias nos pacientes com DP seria uma espécie de divisor de águas na fisiologia do estriado. Do ponto de vista molecular, várias modificações pós-sinápticas podem ser observadas em modelos animais de DIL (CALABRESI et al., 2010), dentre elas modificações nos sistemas de transmissão não- dopaminérgicos, como nos sistemas serotoninérgico e glutamatérgico (BASTIDE et al., 2015). Também se observam inúmeras alterações plásticas na resposta neuronal, como a indução de angiogênese local, e de maneira cada vez mais evidente, destaca-se o aparecimento de um significativo processo neuroinflamatório nos gânglios da base, que faz parte do processo de gênese das discinesias (BASTIDE et al., 2015).

Cabe destacar que a maioria dessas modificações moleculares observadas no estriado foram demonstradas em modelos animais de parkinsonismo, e pouco se sabe de fato sobre como isso ocorre no cérebro de pacientes com DP (CALABRESI et al., 2010). Apesar disso, é importante ressaltar que os modelos animais aparentemente compartilham os mesmos mecanismos fisiopatológicos fundamentais que ocorrem na condição humana (BASTIDE et al., 2015). E que, embora as intervenções realizadas nesses modelos não sejam altamente preditivas da resposta terapêutica observada em humanos, esse ainda é o melhor método para testar potenciais novos tratamentos em humanos (BASTIDE et al., 2015).

### **2.3 Nossos estudos sobre as discinesias induzidas pela levodopa**

Estudos realizados em colaboração, e com a participação de vários pesquisadores brasileiros, revelaram que o sistema nitrérgico tem papel fundamental na fisiologia dos gânglios da base e na gênese das discinesias (DEL-BEL et al., 2015). Uma das observações mais importantes desses estudos revelou que agentes inibidores da sintase do óxido nítrico reduzem as DIL em modelos experimentais de parkinsonismo (NOVARETTI et al., 2010; PADOVA-NETO et al., 2009). Os mecanismos associados à participação da síntese do óxido nítrico na fisiopatologia das discinesias é desconhecido, mas pode estar relacionado ao seu papel de: modulador do sistema glutamatérgico, ativador da angiogênese cerebral, indutor de aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica à levodopa e de potencial modulador do processo neuroinflamatório associado às DIL.

Como vimos, observações recentes sugerem que processos neuroinflamatórios estejam relacionados ao surgimento e manutenção das DIL (CARTA et al., 2017; DEL-BEL et al., 2016). Estudos experimentais mostraram a presença de um “estado inflamatório crônico” no estriado de modelos animais de DIL, com aumento da expressão de COX-2 em interneurônios GABAérgicos, além de aumento de astrócitos e micróglia ativada (BORTOLANZA et al., 2015a; BORTOLONZA et al., 2015b; MULAS et al., 2016). Esses mesmos estudos mostraram que o tratamento prévio com um inibidor da síntese de óxido nítrico, além de reduzir as discinesias, impede que este perfil inflamatório se instale no estriado dos animais parkinsonianos (BORTOLANZA et al., 2015a; BORTOLONZA et al., 2015b). Outro estudo mostrou que a corticosterona e um antagonista do receptor de IL-1 inibem tanto o aumento da expressão de proteínas inflamatórias quanto atenuam os movimentos discinéticos induzidos pela levodopa nos animais (MULAS et al., 2016). Dessa forma, a utilização de drogas com ação inibitória sobre esses mecanismos neuroinflamatórios poderia eventualmente contribuir para o controle clínico das DIL em pacientes com DP. Até o momento não há registro de estudos clínicos utilizando drogas anti-inflamatórias para tratamento de DIL em humanos.

Estudos desses mesmos pesquisadores brasileiros revelaram acidentalmente que a doxiciclina teria uma ação neuroprotetora no modelo animal de parkinsonismo induzido pela 6-hidróxi-dopamina (6-OHDA) (LAZZARINI et al., 2013). Essa observação foi replicada em outro modelo animal de parkinsonismo (ZHANG et al.,



2015). O pré-tratamento com doxiciclina reduziu significativamente a morte neuronal e as respostas microglial e astrocitária induzidas pela 6-hidróxi-dopamina (6-OHDA) nos gânglios basais (LAZZARINI et al., 2013). Outro estudo revelou que a doxiciclina tem um efeito anti-inflamatório importante no sistema nervoso central, inibindo a ativação da micróglia (SANTA-CECILIA et al., 2016). Um estudo recente revelou que a droga reduz significativamente as DIL no modelo animal da 6-OHDA (BORTOLONZA et al., 2021).

A doxiciclina é um antibiótico utilizado há muito tempo para o tratamento de vários processos infecciosos. É uma droga bastante conhecida e segura, e conforme as observações acima, teria potencial para exercer um efeito terapêutico importante sobre as DIL.

## 2.4 As tetraciclinas

As tetraciclinas foram introduzidas em 1953 para o tratamento sistêmico da acne vulgar (SMITH; LEYDEN, 2005). Atualmente elas constituem um grupo de antimicrobianos com diferentes propriedades farmacológicas e podem ser divididas em 3 grupos: (1) as tetraciclinas clássicas: tetraciclina e oxitetraciclina, que têm absorção oral reduzida; (2) as tetraciclinas semi-sintéticas: doxiciclina e minociclina, que têm absorção oral mais confiável; e (3) as aminometilciclinas: tigeciclina e BAY73-6944/PTK0796, recentemente incorporadas ao arsenal terapêutico (AGWUH; MACGOWAN, 2006). No início do seu uso, a péssima absorção das tetraciclinas quando ingeridas com alimentos obrigava a ingestão em jejum, causando muitos sintomas gastrointestinais. Estes sintomas foram reduzidos com a introdução das tetraciclinas semi-sintéticas. De maneira geral, os efeitos adversos mais descritos com o uso dessas drogas são: os sintomas *flu-like*, o aumento de pressão arterial, dor, ansiedade, erupções cutâneas, prurido, fotossensibilidade, sintomas respiratórios como faringite e sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dispepsia e diarreia (AGWUH; MACGOWAN, 2006).

Hoje sabemos que as tetraciclinas possuem outras propriedades não-antimicrobianas como: inibição de metaloproteinasas de matriz extracelular, atividade antioxidante, atividade anti-apoptótica e ação anti-inflamatória (REGLODI et al., 2017; GRIFFIN et al., 2011). Essas propriedades podem conferir a esse grupo de drogas a capacidade para exercerem efeitos neuroprotetores, agindo em diferentes vias que podem levar à morte neuronal. As tetraciclinas podem reduzir o estresse oxidativo

sequestrando espécies reativas de oxigênio e peroxinitrito. Podem também inibir o processo de apoptose bloqueando a cascata das caspases em vários pontos, além de serem capazes bloquear a liberação de moléculas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , óxido nítrico) por inibição da ativação da micróglia (REGLODI et al., 2017; GRIFFIN et al., 2011). Mais recentemente, uma nova propriedade das tetraciclinas semi-sintéticas foi descoberta e testada: a inibição da formação de fibrilas em proteínas amiloidogênicas, como a beta-amiloide e a proteína priônica PrP, que poderia inibir o processo neurodegenerativo de condições como a doença de Alzheimer e a doença de Creutzfeldt-Jakob (GONZALEZ-LIZARRAGA et al., 2017). Esse mesmo efeito foi observado sobre a capacidade dos oligômeros de alfa-sinucleína interferirem negativamente na homeostase celular (GONZALEZ-LIZARRAGA et al., 2017).

Esses potenciais efeitos neuroprotetores das tetraciclinas têm sido investigados em diversos estudos clínicos de doenças neurológicas (LAZARRINI et al., 2013; REGLODI et al., 2017; GONZALEZ-LIZARRAGA et al., 2017). A minociclina, por exemplo, já foi utilizada em ensaios clínicos em pacientes com DP, com o objetivo de verificar seu potencial efeito neuroprotetor (INVESTIGATORS, 2008). A doxiciclina também já foi utilizada em pelo menos 3 estudos clínicos em doenças neurológicas. Um ensaio aberto em esclerose múltipla utilizou 100mg diárias de doxiciclina associado ao interferon beta- 1A por 4 meses consecutivos, e observou um possível efeito positivo da droga em reduzir a atividade da doença, sem efeitos adversos significativos (MINAGAR et al., 2008). Outro estudo testou o uso diário por 6 meses de 200mg de doxiciclina (isolada ou associada à rifampicina) versus placebo em pacientes com doença de Alzheimer, e embora não tenha revelado um efeito positivo sobre a doença, o estudo revelou que a droga foi bem tolerada, sem efeitos colaterais significativos (MOLLOY et al., 2013). Um estudo mais recente utilizou 100 mg de doxiciclina para tratar pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob em fase inicial (VARGES et al., 2017). Não há estudos clínicos utilizando doxiciclina em pacientes com DP.

## **2.5 A doxiciclina**

A doxiciclina ( *$\alpha$ -6-deoxi-5-hidroxitetraciclina*) foi introduzida na prática clínica em 1967, e está disponível nas formas oral e endovenosa, porém é comumente utilizada clinicamente por via oral na maioria das indicações clínicas (AGWUH;

MACGOWAN, 2006). Apresenta uma absorção quase completa, no duodeno, com biodisponibilidade próxima de 95% (que pode ser reduzida em cerca de 20% quando ingerida com alimentos) (AGWUH; MACGOWAN, 2006). O pico de concentração plasmática da doxiciclina varia com a dose, sendo de 1.7 mg/L após uma dose única oral de 100 mg, até 5.9 mg/L após uma dose única de 200 mg (AGWUH; MACGOWAN, 2006). Este pico de concentração plasmática ocorre lentamente, em cerca de 120-150 minutos, e a meia-vida varia entre 12 horas após dose única oral de 100 mg a 25 horas após dose única oral de 200 mg (AGWUH; MACGOWAN, 2006). A concentração plasmática máxima após 14 dias de uso de 200 mg oral se assemelha a uma dose única endovenosa de 200 mg (BERINGER et al., 2012). A penetração da doxiciclina na maioria dos tecidos e secreções é baixa, sendo menor em ossos, pele, gordura e músculo. Sua concentração é elevada nos sistemas de excreção (fígado, rins, trato gastrointestinal) (BERINGER et al., 2012). Em relação ao sistema nervoso, sua penetração pela barreira hematoencefálica varia entre 15 a 26% (DOTEVALL; HAGBERG, 1989). É eliminada tanto por via renal (35-60%) quanto por via biliar (AGWUH; MACGOWAN, 2006). Não apresenta importantes interações medicamentosas e nem produz metabólitos de importância clínica. Não necessita de ajuste de dose em pacientes com doença renal crônica terminal (AGWUH; MACGOWAN, 2006). Uma revisão sistemática analisou os efeitos adversos associados à doxiciclina em ensaios clínicos, e mostrou que os eventos adversos provocados pela doxiciclina são muito raros. Os sintomas gastrointestinais são os mais comuns, seguidos da fotossensibilidade (SMITH; LEYDEN, 2005).

A doxiciclina é atualmente utilizada na prática médica em diversas situações, como infecções por clamídias, pneumonia adquirida na comunidade, malária, doença de Lyme, doença de Whipple, cólera, sífilis, infecções periodontais e outros (GRIFFIN, CEBALLOS, VILLARREAL, 2011). Pode ser utilizada por via oral e endovenosa, porém é comumente prescrita sob sua forma oral. Dependendo da condição médica, seu regime de posologia varia consideravelmente. Sua forma de prescrição mais comum é 100 mg duas vezes ao dia. No caso de irritação gástrica durante ingestão da doxiciclina, sugere-se seu uso junto com algum alimento, mesmo que isso possa reduzir sua absorção em cerca de 20% (GRIFFIN, CEBALLOS, VILLARREAL, 2011).

### 3 MATERIAL E MÉTODO

Os participantes foram recrutados entre os pacientes atendidos consecutivamente no ambulatório de distúrbios do movimento (EXP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP no período entre outubro de 2019 e maio de 2020. Todos os pacientes com diagnóstico de DP apresentando DIL foram avaliados, e aqueles nos quais as discinesias causavam alguma interferência nas atividades habituais de vida diária (escore >1 no item 4.2 da MDS\_UPDRS) foram considerados elegíveis para o estudo. Desses, os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e não tinham motivos para exclusão do estudo foram convidados a participar (Tabela 1). Todos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (processo número 3.055.052).

<b>Tabela 1. Critérios de inclusão/exclusão</b>	
<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
<p>a) diagnóstico de DP segundo os critérios diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres;</p> <p>b) idade maior que 18 anos;</p> <p>c) presença de algum comprometimento funcional ou impacto clínico causado pelas discinesias (escore &gt;1 no item 4.2 da MDS-UPDRS);</p> <p>d) uso de levodopa em pelo menos 3 tomadas diárias;</p> <p>e) esquema de medicações nas últimas 4 semanas e com a possibilidade de se manter sem modificações durante o período de tratamento experimental.</p>	<p>a) qualquer tipo de parkinsonismo secundário ou atípico;</p> <p>b) tratamento com alguma droga ou intervenção experimental nos últimos 90 dias;</p> <p>c) presença de sintomas psicóticos graves (escore &gt; 2 no item 1.2 da MDS-UPDRS);</p> <p>d) diagnóstico de demência determinado pelo fluxograma proposto pela MDS [33];</p> <p>e) presença de doença sistêmica grave ou descompensada como: infecções, cardiopatia grave, neoplasia maligna, insuficiência hepática ou renal, diabetes mal controlado, etc.);</p> <p>f) gestação ou lactação;</p> <p>g) alergia ou intolerância ou fotossensibilidade conhecida às tetraciclina;</p> <p>h) ausência de discinesia significativa na avaliação basal do estudo.</p>

Ao concordarem a participar, os investigadores explicavam os procedimentos do estudo e apresentavam o diário do estado motor (DEM). O DEM é um instrumento de autorrelato em forma de tabela elaborado para auxiliar no registro das flutuações do estado motor de pacientes com DP ao longo das 24 horas do dia. É composto por 48 linhas que representam as 24 horas do dia, e permitem registros a cada 30 minutos, e por 6 colunas que representam o estado motor do paciente (figura 1). O paciente e/ou cuidador são orientados a assinalar a cada meia hora a coluna que melhor representa o estado motor do paciente naquele momento. As opções possíveis são: “OFF” (sem efeito da medicação, “travado”, com tremor) e “ON” (com efeito da medicação). Quando em “ON”, devem ser assinalados se “sem discinesias”, “com discinesias que não atrapalham (discinesias leves)” ou “com discinesias que atrapalham”. Além do estado motor, o paciente deveria apontar os horários de tomada das medicações e aquele em que esteve dormindo. Utilizamos uma versão modificada do DEM proposto por Hauser e colaboradores (HAUSER et al., 2000). A principal modificação foi substituir o pictograma referente ao estado: “ON” com discinesias, pelos pictogramas referentes aos estados: “ON” com discinesias leves e “ON” com discinesias que atrapalham. Essa modificação foi a forma que encontramos para simplificar a aplicação desse instrumento.

O paciente e o seu acompanhante/cuidador eram treinados sobre como preencher o diário. A diferenciação entre a gravidade das discinesias como leves ou que atrapalham, foi definida a eles considerando que as últimas são aquelas que as discinesias causam algum problema na capacidade funcional de acordo com o julgamento deles próprios, em relação aos seguintes domínios:

A Problemas com a fala, dificultando a comunicação;

B Problemas para engolir comprimidos ou comer refeições, precisando que os comprimidos sejam cortados ou amassados ou que as refeições sejam pastosas, picadas ou batidas para evitar engasgos;

C Problemas em manipular os alimentos e em utilizar os talheres para comer, com dificuldade em manusear a comida com as mãos ou em usar garfos, facas, colheres ou pauzinhos;

D Problemas para se vestir, precisando de ajuda para abotoar botões, fechar zíper, vestir ou despir roupas, ou colocar ou retirar joias;

E Problemas com a higiene pessoal, precisando de ajuda para se lavar, tomar banho, barbear, escovar os dentes, pentear o cabelo;

F Problemas com a escrita, dificultando assinatura ou composição de frases;

G Problemas em fazer os passatempos e outras atividades de que gosta (assistir televisão, ler, exercitar-se, passear);

H Problemas em equilibrar-se e em andar, dificultando a mobilização/locomoção;

I Problemas de convívio com outras pessoas ou em ambiente público, causando constrangimentos;

J Problemas durante conversas excitantes, empolgantes, filmes emocionantes, ou outras situações muito estimulantes.

Após o treinamento para preenchimento do DEM, a avaliação basal (semana 0) era agendada e 3 folhas do diário eram entregues. O diário deveria ser preenchido nos 3 dias consecutivos que antecederiam a avaliação basal.

**Diário Motor** Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Dia: \_\_\_\_\_)

ON: com efeito da medicação  
OFF: sem efeito da medicação, travado, com tremor

Horário	Remédio	Dormindo	OFF: sem efeito da medicação, travado, com tremor	ON: sem discinesias	ON: com discinesias leves	ON: com discinesias que atrapalham
06:00						
06:30						
07:00						
07:30						
08:00						
08:30						
09:00						
09:30						
10:00						
10:30						
11:00						
11:30						
12:00						
12:30						
13:00						
13:30						
14:00						
14:30						
15:00						
15:30						
16:00						
16:30						
17:00						
17:30						

Horário	Remédio	Dormindo	OFF: sem efeito da medicação, travado, com tremor	ON: sem discinesias	ON: com discinesias leves	ON: com discinesias que atrapalham
18:00						
18:30						
19:00						
19:30						
20:00						
20:30						
21:00						
21:30						
22:00						
22:30						
23:00						
23:30						
00:00						
00:30						
01:00						
01:30						
02:00						
02:30						
03:00						
03:30						
04:00						
04:30						
05:00						
05:30						

Figura 1 – Diário do estado motor (DEM)

No dia da avaliação basal (semana 0), o paciente comparecia pela manhã às instalações do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, trazendo consigo as 3 folhas do DEM devidamente preenchidas, em jejum e sem estar em uso das medicações antiparkinsonianas por pelo menos 12 horas. A avaliação se iniciava pela aplicação da escala MDS-UPDRS (International Parkinson and Movement Disorders Society – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale) e da escala UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) (GOETZ; NUTT; STEBBINS, 2008; GOETZ et al., 2008; GOETZ et al., 2009), no estado “OFF” definido na prática como estar há 12 horas sem uso de antiparkinsonianos. Em seguida, o paciente era medicado com a tomada habitual matinal de levodopa, mas com a dosagem original acrescida em 50%. Ele era então mantido sob observação até a percepção do início do período “ON”, surgimento das discinesias e início da diminuição do efeito da medicação. Após o início do efeito da medicação, e garantindo-se que o paciente estivesse no estado “ON” através de avaliação clínica e subjetiva do paciente, foram reaplicadas a parte III da escala MDS-UPDRS e a seção objetiva da UDysRS.

Todas as escalas foram aplicadas por um neurologista especialista em distúrbios do movimento, e o tempo de monitorização foi no máximo de 4 horas. Durante o período em que se aguardava o início do efeito da levodopa foram preenchidos os questionários de dados pessoais/demográficos, aspectos clínicos e comorbidades, antecedentes pessoais e familiares, medicamentos em uso e posologia vigente, além de informações sobre medicamentos previamente utilizados. Todo o processo foi devidamente gravado em vídeo digital para posterior pontuação nas escalas. A filmagem da avaliação das discinesias seguiu o protocolo sugerido pelos autores da escala UDysRS (GOETZ; NUTT; STEBBINS, 2008). Dois examinadores, treinados para aplicação, pontuaram os escores dos pacientes nessas escalas através desses vídeos. As escores foram depois comparados e em caso de haver algumas discrepâncias entre os examinadores, ambos propuseram um escore consensual.

A MDS-UPDRS é o instrumento padrão para a avaliação global de pacientes com DP. Consiste em 4 partes: a parte I avalia aspectos não-motores da vida diária, a parte II avalia aspectos motores da vida diária, a parte III avalia o exame motor e a parte IV avalia as complicações motoras, que inclui uma avaliação das discinesias (GOETZ et al., 2008).

A UDysRS é uma ferramenta para avaliação global das discinesias na doença

de Parkinson (DP) (GOETZ; NUTT; STEBBINS, 2008; GOETZ et al., 2009). Essa escala é subdividida em 2 seções principais. Na seção histórica o paciente descreve a presença e a duração das discinesias na fase ON (parte 1) e das distonias em OFF (parte 2) e na seção objetiva o avaliador examina e pontua as discinesias do paciente. Na parte 3, o examinador pontua a intensidade das discinesias em várias partes do corpo, durante a realização de diferentes atividades – conversando, bebendo um copo d'água, vestindo um jaleco e deambulando. Na parte 4, o examinador pontua a incapacidade produzida pelas discinesias nessas mesmas atividades. É possível calcular um escore total, escores das seções e escores de cada parte da escala. Um estudo revelou que os escores da UDysRS é a mais indicada para detectar o efeito de tratamentos instituídos para redução das discinesias (GOETZ et al., 2013).

Para finalizar a avaliação, garantindo que o paciente estivesse em ON, foram aplicadas as seguintes escalas:

1. Mini-exame do estado mental (MEEM), que é uma escala global breve para avaliação cognitiva (BRUCKI et al., 2003, p).
2. Teste de fluência verbal semântica – animais (TFV), que é um teste breve para avaliação da linguagem e funções executivas (CARAMELLI et al., 2007, p).
3. Escala geriátrica de depressão com 15 itens, que é uma escala breve utilizada para rastrear a presença de depressão em idosos e muito utilizada em pacientes com DP (TUMAS et al., 2008, p).

Ao fim da avaliação basal (semana 0), o participante recebeu a droga doxiciclina para uso diário que foi fornecida em cápsulas de 100 mg, com a orientação para uso em dose única diária matinal após o café da manhã, juntamente com as suas medicações habituais. O esquema posológico de medicamentos de uso habitual do paciente não deveria se alterar durante todo o período do estudo.

Após 2 semanas em uso da doxiciclina 100 mg/dia, a avaliação da resposta terapêutica sobre as discinesias era feita pela impressão global do examinador e do paciente e acompanhante, e nos casos onde não era notada melhora do quadro de discinesias, orientou-se o aumento da dose para 200 mg/dia (100 mg a cada 12 horas).

Foram realizadas novas avaliações após 4 e 12 semanas de tratamento, utilizando o mesmo roteiro da avaliação clínica (figura 2). Além da aplicação da MDS-UPDRS e UDysRS, aplicamos também a escala CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*) (BERTOLUCCI; NITRINI, 2003), que é uma escala simples para indicar a



resposta observada a intervenções, tanto na impressão do examinador quanto do paciente/cuidador, sobre a mudança na intensidade das discinesias no período.

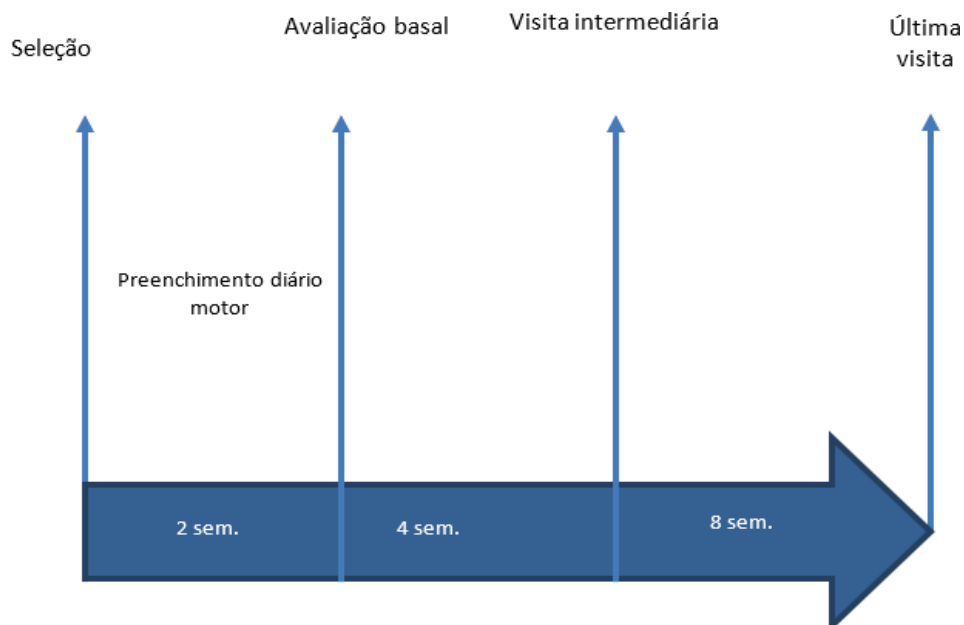


Figura 2 – Desenho do estudo

Os desfechos principais desse estudo foram as pontuações do escore total da UDysRS e as pontuações na parte ISV da MDS-UPDRS. Os desfechos secundários foram os resultados do DEM e da CGI-C, e os demais escores da MDS-UPDRS.

#### 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características demográficas e clínicas dos participantes foram apresentadas na forma de análise descritiva. A comparação entre os principais desfechos nas diferentes avaliações foi analisada através do teste não-paramétrico de Friedman para medidas repetidas. Consideramos significativo  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

Foram convidados a participar 15 pacientes acompanhados no ambulatório, e que, a princípio, preenchiam os critérios de inclusão para participação no estudo. Cinco desses pacientes demonstraram muita dificuldade para compreender o preenchimento do DEM, ou então, não puderam comparecer às avaliações programadas, e por isso não foram incluídos no estudo. Outros 2 pacientes não foram incluídos porque na avaliação basal apresentaram algum critério de exclusão (um paciente realizou cirurgia para implante de estimulação cerebral profunda. Outro paciente apresentou sintomas psicóticos de forma aguda).

Foram incluídos no estudo 8 pacientes. A amostra foi constituída de 6 pacientes do sexo feminino e 2 pacientes do sexo masculino, com idade média de 58,8 anos e média de 9 anos de estudo. Eles apresentavam o diagnóstico de DP há pelo menos 6 anos, e estavam em uso de levodopa com esquema posológico de pelo menos 3 tomadas diárias (Tabela 2).

Todos iniciaram o tratamento com a dose de 100 mg ao dia e todos aumentaram a dose diária para 200mg, após duas semanas. Desses 8 pacientes, 5 relataram efeitos colaterais leves, como: epigastralgia, que ocorreu nas duas primeiras semanas com resolução posterior e não impediu a continuidade no estudo. Nenhum paciente abandonou o tratamento até completar as 12 semanas.

**Tabela 2 – Características dos 8 pacientes incluídos no estudo**

Gênero (M/F)	2/6
	média (mínimo - máximo)
Idade (anos)	58,8 (48-72)
Duração média da doença (anos)	15,1 (6-23)
Anos de estudo	9,1 (4-15)
Dose equivalente de levodopa em uso (mg)	1327 (699- 1705)
<b>AVALIAÇÃO BASAL</b>	
Escore no MEEM	26,7 (23-30)
Fluência verbal	14,3 (4-25)
EGD	4 (0-12)
<b>MDS-UPDRS</b>	
Parte 1	14,8 (2-30)
Parte 2	25 (8-36)
Parte 3 em OFF	50,7 (31-65)
Parte 3 em ON	32,1 (17-48)
Parte 4 – media	10,8 (8-18)
UDysRS escore total	51,0 (38-77)

EGD: escala geriátrica de depressão, MDS-UPDRS: International Parkinson and Movement Disorders Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UdysRS: Unified Dyskinesia Rating Scale

A análise dos escores da escala MDS-UPDRS, utilizando o teste não-paramétrico de Friedman para medidas repetitivas, revelou que não houve mudanças significativas ao longo do tratamento nos escores das partes I, II, III e IV da MDS-UPDRS. Entretanto, analisando separadamente os escores dos itens da parte IV,

verificamos que os pacientes apresentaram uma redução significativa dos escores no tempo com discinesias ( $p=0,015$ ) e no impacto funcional das discinesias (0,002), ao longo das avaliações em 4 e 12 semanas de tratamento (Tabela 3).

**Tabela 3. Escores obtidos na escala MDS-UPDRS na avaliação basal e após 4 e 12 semanas de tratamento com doxiciclina**

	Semana 0	Semana 4	Semana 12	p
	Media(DP)	Media(DP)	Media(DP)	
	Min-max	Min-max	Min-max	
UPDRS parte I	14,8 (10,3)	12,8 (8,7)	13,3 (10,8)	0,687
	2-30	3-29	2-32	
UPDRS parte II	25,0 (10,6)	21,2 (8,6)	21,3 (9,5)	0,284
	8-36	8-34	11-40	
UPDRS parte III OFF	50,7 (13,5)	45,5 (12,7)	50,4 (11,7)	0,651
	31-65	31-65	33-66	
UPDRS parte III ON	32,1 (9,1)	29,1 (10,5)	32,0 (12,2)	0,651
	17-48	9-44	13-54	
UPDRS IV	10,8 (3,1)	10,1 (3,5)	8,25 (1,9)	0,097
	8-18	6-18	6-12	
UPDRS IV - tempo com discinesias	3,5 (0,5)	2,7 (0,4)	2,5 (0,5)	0,015
	3-4	2-3	2-3	*
UPDRS IV - impacto funcional das discinesias	3,0 (0,7)	2,1 (0,8)	1,3 (0,5)	0,002
	2-4	1-4	1-2	*
UPDRS IV - tempo em OFF	1,2 (0,4)	1,3 (0,5)	1,3 (0,5)	0,717
	1-2	1-2	1-2	
UPDRS IV - impacto funcional das flutuações	1,7 (1,3)	1,7 (1,2)	1,7 (0,8)	0,846
	0-4	0-0	1-3	
UPDRS IV - complexidade das flutuações	0,8 (0,3)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	0,368
	0-1	1-1	1-1	
UPDRS IV - distonia dolorosa	0,50 (1,4)	1,1 (1,8)	0,2 (0,4)	0,150
	0-4	0-4	0-15	

\* $p<0,05$

Nota-se, na Figura 3, que o valor do número de horas por dia com discinesias dos pacientes na avaliação inicial foi de 3,5 horas/dia, oscilando entre 3 a 4 horas/dia. Após o uso da doxiciclina durante 4 semanas, evidencia-se redução do tempo total diário com discinesias, permanecendo os pacientes com média de 2,7 horas/dia, variando entre 2 a 3 horas/dia. Após 12 semanas, manteve-se um menor tempo diário com discinesias em relação a avaliação inicial, oscilando de 2 a 3 horas/dia e com média de 2,5 horas/dia.

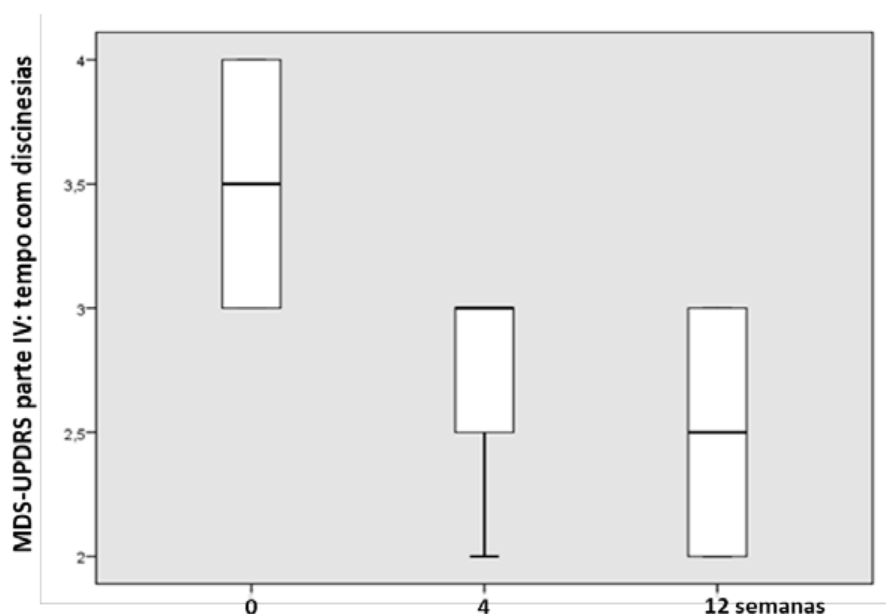


Figura 3 - Gráfico boxplot mostrando número de horas por dia em que os pacientes apresentavam discinesias (MDS-UPDRS parte IV – complicações motoras) na avaliação inicial, na avaliação com 4 semanas e na avaliação com 12 semanas.

Na figura 4, verificamos que, na avaliação inicial, a pontuação na escala MDS-UPDRS parte IV relacionada ao impacto funcional das discinesias nas atividades diárias dos pacientes encontrava-se com uma média de 3 pontos, variando de 2 a 4 pontos. Após 4 semanas de tratamento com doxiciclina, nota-se redução desse score, com a pontuação média de 2,1 pontos, e com valores variando entre 1 e 4 pontos. Após 12 semanas de tratamento, notamos redução ainda maior da pontuação, com os valores variando de 1 a 2, e média de 1,3 pontos.

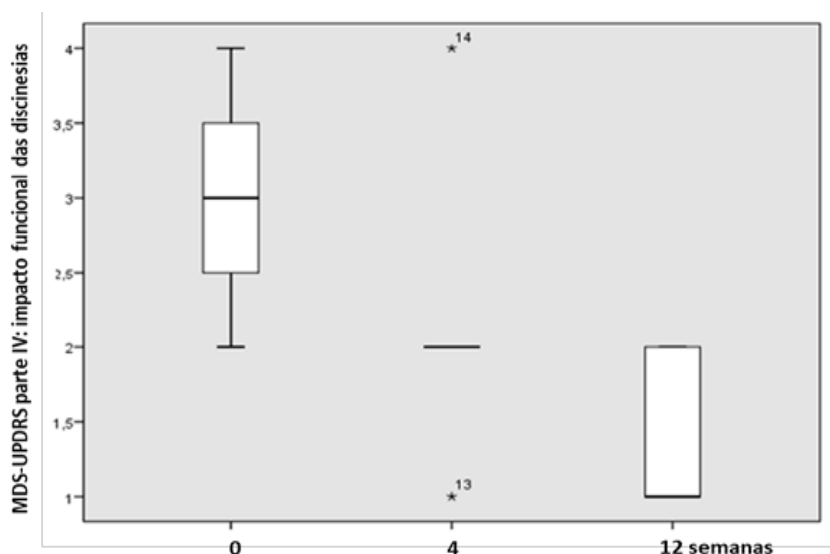


Figura 4 - Gráfico boxplot mostrando os escores relacionados ao impacto funcional das discinesias (MDS-UPDRS parte IV – complicações motoras) na avaliação inicial, na avaliação com 4 semanas e na avaliação com 12 semanas.

A análise dos escores da escala UDysRS utilizando os teste não-paramétrico de Friedman para medidas repetitivas, revelou que houve uma redução significativa no escore total da UDysRS ( $p=0,002$ ) e no subescore histórico total ( $p=0,003$ ). A análise mostrou que os pacientes apresentaram uma redução significativa dos escores ao longo das avaliações após 4 e 12 semanas de tratamento (tabela 4).

**Tabela 4. Escores obtidos na escala UDysRS na avaliação basal e após 4 e 12 semanas de tratamento com doxiciclina**

	Semana 0	Semana 4	Semana 12	p
	Media(DP)	Media(DP)	Media(DP)	
	Min-max	Min-max	Min-max	
MDS-UDysRS escore total	51,0 (12,4)	45,0 (9,6)	37,6(10,2)	0,002*
	38-77	33-63	29-59	
MDS-UDysRS: tempo com Discinesias	3,7 (0,4)	3,2 (0,7)	3,0 (0,7)	0,094
	3-4	2-4	2-4	
MDS-UDysRS: subescore histórico total	33,1 (7,9)	26,1 (8,1)	21,7 (5,8)	0,003*
	27-52	15-42	15-32	
MDS-UDysRS: parte 3	11,5 (4,5)	11,8 (4,0)	9,6 (5,4)	0,174
	7-18	6-18	4-18	
MDS-UDysRS: parte 4	6,3 (2,5)	7,0 (1,5)	6,2 (2,2)	0,741
	3-11	5-10	4-9	

\* $p<0,05$

Na Figura 5, nota-se uma redução progressiva dos escores totais da UDysRS (partes Histórica e Objetiva). Na primeira avaliação, evidencia-se uma pontuação média de 51 pontos, com valores oscilando de 38 a 77 pontos. Na segunda avaliação, após 4 semanas em uso de doxiciclina, nota-se redução dos escores totais, com o valor de 45 pontos, variando de 33 a 63 pontos. Por fim, os escores obtidos na 12ª semana, aponta para uma redução ainda maior da pontuação, obtendo-se o valor médio de 37,6 pontos, e com valores variando entre 29 e 59 pontos.

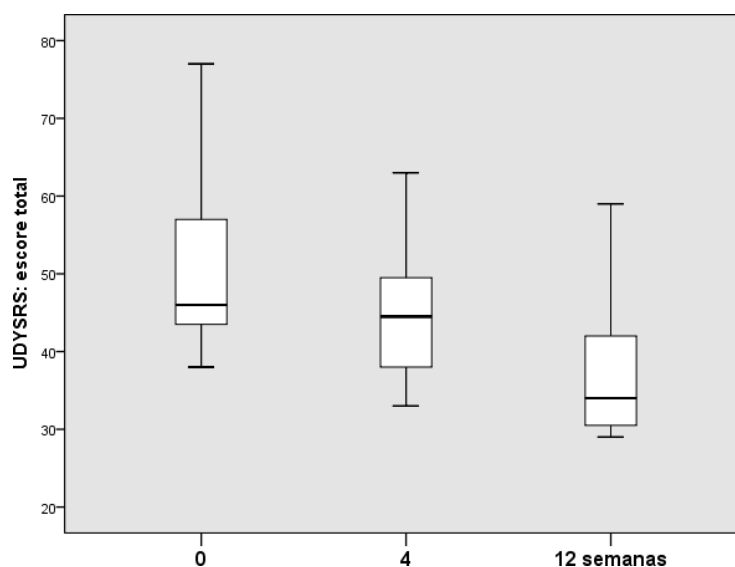


Figura 5 - Gráfico boxplot mostrando o escore total da pontuação da UDysRS (partes Histórica e Objetiva).

Na Figura 6, nota-se uma redução progressiva dos escores totais da UDysRS parte Histórica. Na primeira avaliação, evidencia-se uma pontuação média de 33,1 pontos, com valores oscilando de 27 a 52 pontos. Na segunda avaliação, após 4 semanas em uso de doxiciclina, nota-se redução dos escores totais, com a pontuação de 26,1 pontos, e valores variando de 15 a 42. Finalmente, os escores obtidos na 12ª semana apontam para uma redução ainda maior da pontuação, obtendo-se o valor médio de 21,7 pontos, e com valores variando entre 15 e 32 pontos.

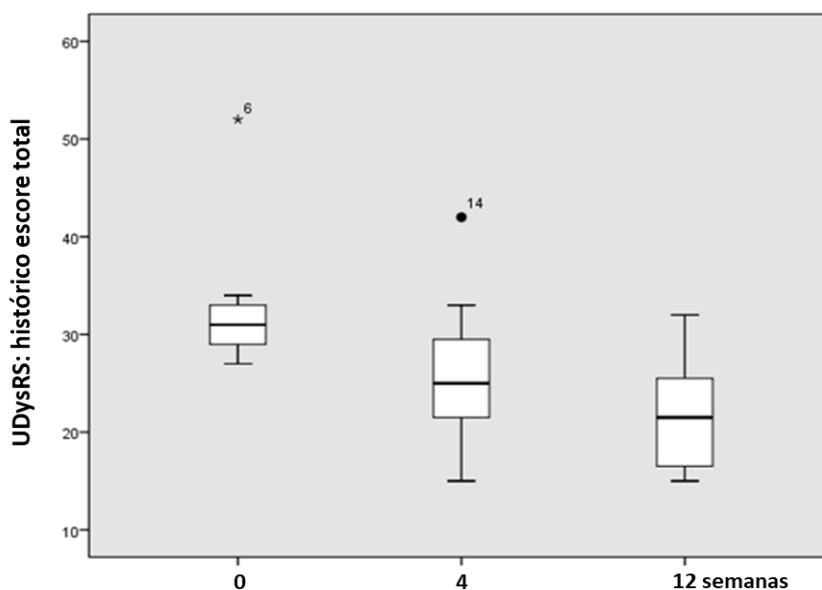


Figura 6 - Gráfico boxplot mostrando a pontuação total da UDysRS parte Histórica.

A análise dos escores do DEM utilizando o teste não-paramétrico de Friedman para medidas repetitivas revelou que os pacientes apresentaram redução significativa nas horas em ON com discinesias que atrapalham ( $p=0,004$ ). Não houve diferença significativa nas horas em sono, horas em ON sem discinesias, horas em ON com discinesias leves ou nas horas não assinaladas no DEM. Podemos observar que houve uma tendência ao aumento das horas em ON sem discinesias e em ON com discinesias leves.



**Tabela 5. Resultados dos DEM na avaliação basal e após 4 2 12 semanas de tratamento com doxiciclina (teste não-paramétrico de Friedman para medidas Repetitivas)**

	Semana 0	Semana 4	Semana 12	p
	Media(DP)	Media(DP)	Media(DP)	
	Min-max	Min-max	Min-max	
Horas de sono	22,0 (13,9)	22,7 (3,6)	23,4 (4,2)	0,764
	17-27,5	18-27,5	19-28,5	
Horas em OFF	11,7 (6,62)	10,4 (8,2)	13,8 (8,8)	0,368
	3-21,5	1,5-25	1,5-29,5	
Horas em ON sem discinesias	5,6 (4,1)	11,2 (8,2)	11,0 (8,5)	0,115
	0,0-11,0	0,0-23,50	0,0-26,5	
Horas em ON com discinesias “benignas”	15,4 (8,1)	17,5 (6,2)	15,0 (6,8)	0,104
Horas em ON com discinesias que atrapalham	12,7 (7,9)	4,1 (3,8)	4,0 (2,9)	0,004*
	2,0-25,0	1,0-11,0	0,0-8,5	
Horas não assinaladas no DEM	4,2 (3,7)	6,2 (4,8)	4,7 (4,3)	0,607
	0,5-12,0	0,0-15,0	0,0-10,0	

\*p<0,05

Na Figura 7, nota-se uma redução progressiva do número de horas com discinesias que atrapalham os pacientes nas atividades habituais diárias. Na avaliação inicial, o tempo médio de horas em ON com discinesias que atrapalham (nos três dias de preenchimento do DEM) foi de 12,7 horas, oscilando entre 2 e 25 horas. Após o uso da doxiciclina durante 4 semanas, evidencia-se redução desse escore, permanecendo os pacientes com média de 4,1 horas, variando entre 1 e 11 horas. Após 12 semanas, manteve-se um menor tempo com discinesias em relação a avaliação inicial, oscilando de 0 e 8,5 horas e com média de 4 horas.

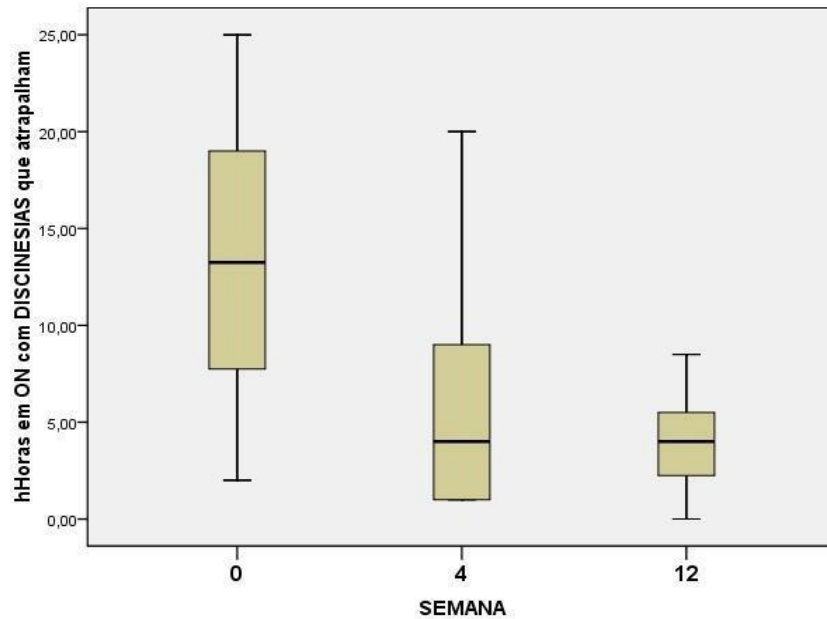


Figura 7 - Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em ON com discinesias que atrapalham atividades habituais diárias. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação.

Na Figura 8, nota-se que não houve diferença significativa do tempo referente as horas em sono nos períodos de preenchimento do DEM. Na avaliação inicial, a média de horas de sono no período de 3 dias foi de 22 horas. Os valores da segunda e terceira avaliações não tiveram variações estaticamente significativas, correspondendo a 22,7 horas e 23,4 horas, respectivamente, embora seja notado o aumento das horas de sono nos períodos avaliados.

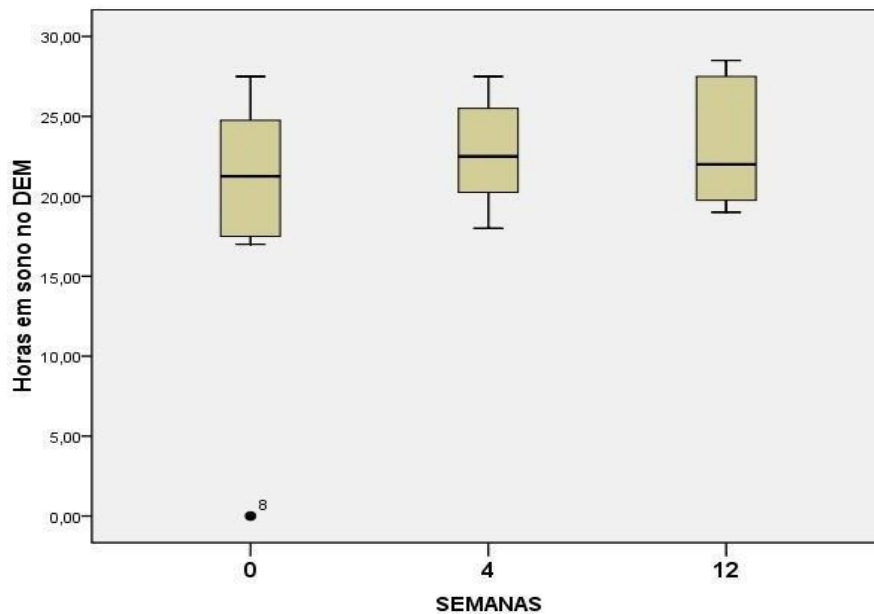


Figura 8 - Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em sono. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação.

Na Figura 9, nota-se que não houve diferença significativa do tempo referente as horas em OFF nos períodos de preenchimento do DEM. Na avaliação inicial, a média de horas em OFF no período de 3 dias de preenchimento do DEM foi de 11,7 horas. Os valores da segunda e terceira avaliações não tiveram variações significativas, correspondendo a 10,4 horas e 13,8 horas, respectivamente, embora seja notado o aumento das horas em OFF na última avaliação quando comparado a avaliação inicial.

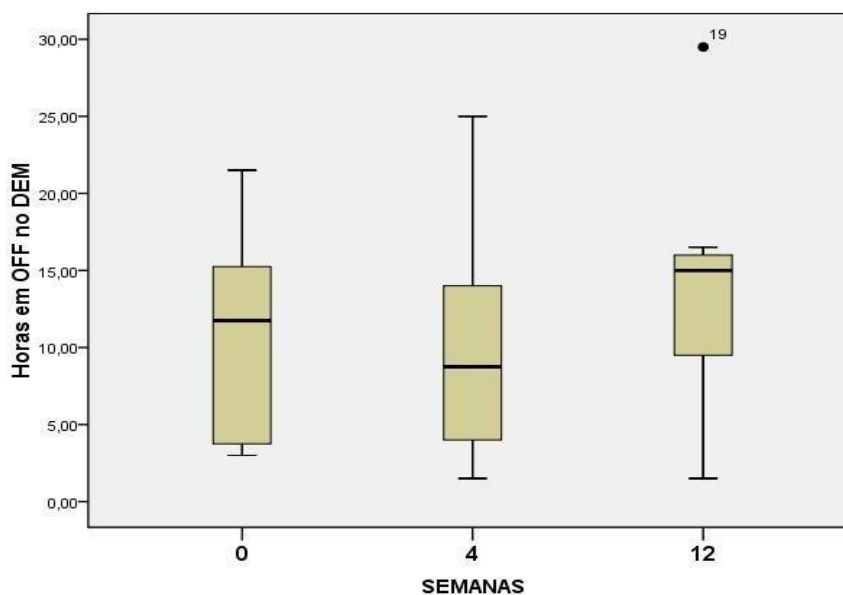


Figura 9 - Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em OFF. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação.

Na Figura 10, nota-se que, na avaliação inicial, a média de horas em ON sem discinesias no período de 3 dias de preenchimento do DEM foi de 5,6 horas. Os valores da segunda e terceira avaliações foram de 11,2 horas e 11 horas, respectivamente. Embora seja notado um aumento nestes escores com o tratamento, não houve diferença estaticamente significativa do tempo referente as horas sem discinesias nos períodos de preenchimento do DEM.

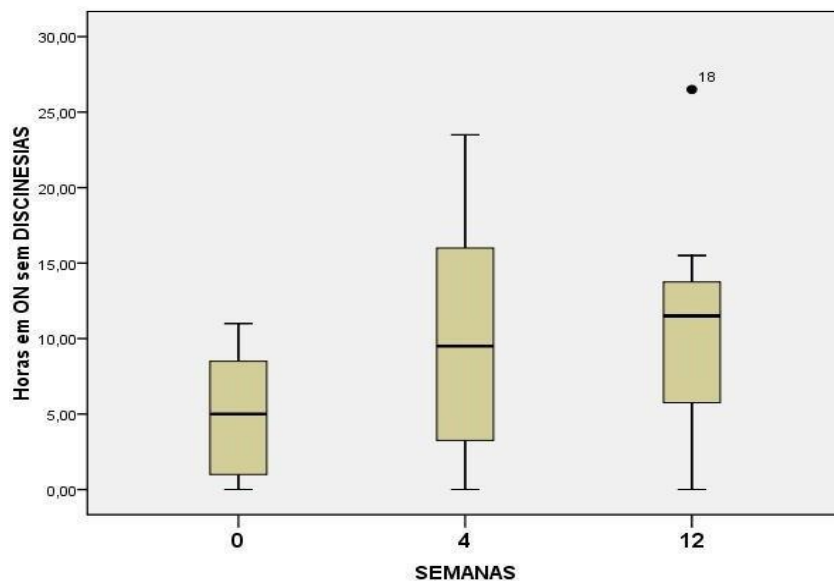


Figura 10 - Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em ON sem discinesias. Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação.

Na Figura 11, nota-se que não houve diferença significativa do tempo ao número de horas em ON com discinesias benignas (que não atrapalham as atividades habituais), sendo observada discreta variação entre os escores obtidos. Na avaliação inicial, o tempo médio de horas com discinesias benignas no período de 3 dias de preenchimento do DEM foi de 15,4 horas. Os valores médios da segunda e terceira avaliações foram de 17,5 horas e 15 horas, respectivamente.

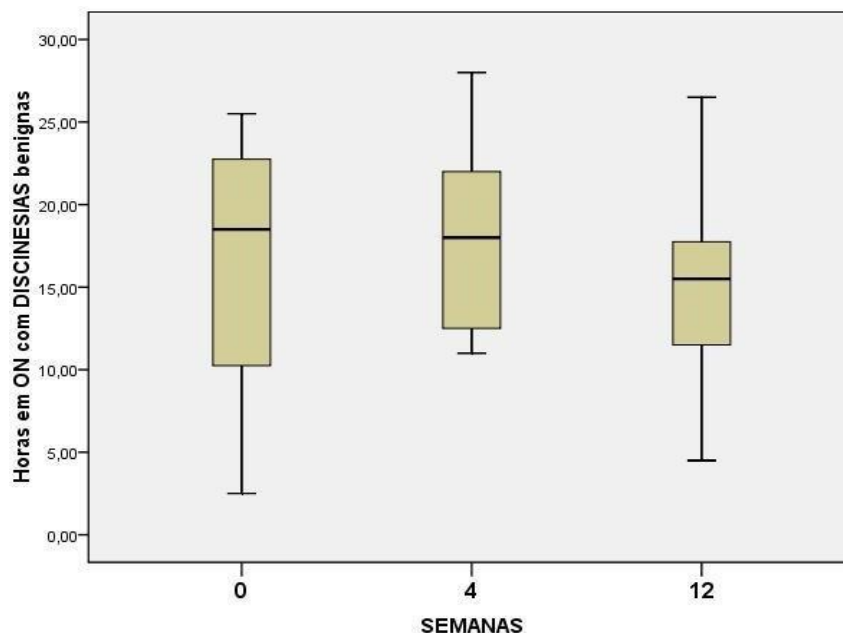


Figura 11 - Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas em ON com discinesias benignas (que não atrapalham as atividades habituais). Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação.

Na Figura 12, nota-se que não houve diferença significativa do número de horas não assinaladas nas três avaliações realizadas. Na avaliação inicial, a média do valor de horas não assinaladas foi de 4,2 horas. Os valores médios da segunda e terceira avaliações foram de 6,2 horas e 4,7 horas, respectivamente. Com tais dados, podemos inferir que não houve mudança no padrão de preenchimento do DEM nas avaliações subsequentes, e que os pacientes do estudo preencheram os dados de uma forma consistente e com dedicação similar nas três avaliações realizadas.

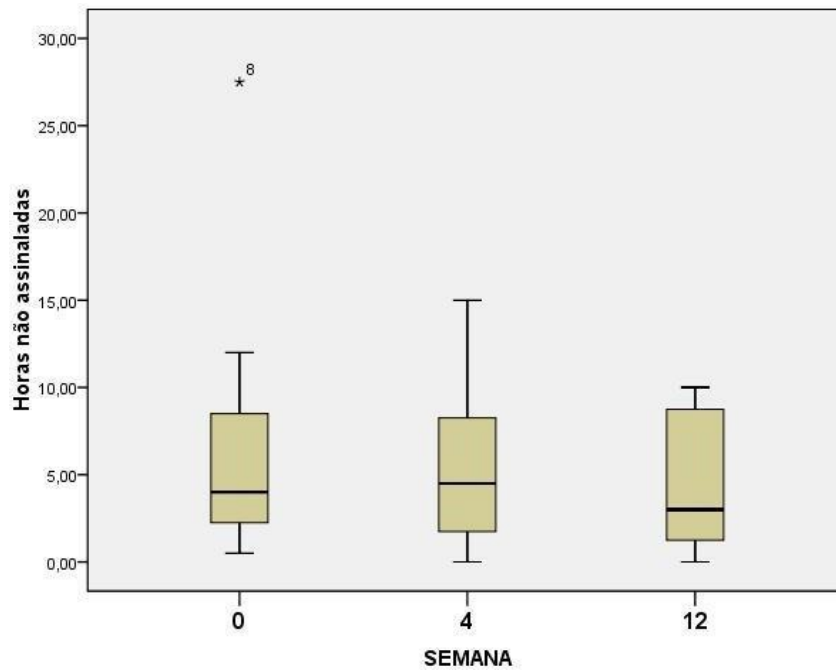


Figura 12 - Gráfico boxplot mostrando os escores obtidos no DEM referentes ao número de horas não assinaladas (horários não informados pelos pacientes). Os dados compilados são referentes ao período de preenchimento do DEM, que foi de 3 dias (72 horas) em cada avaliação.

A análise da impressão subjetiva da melhora das discinesias tanto na 4ª quanto na 12ª semana mostrou que houve concordância geral entre a impressão dos pacientes e dos examinadores. A maioria dos pacientes apresentou alguma melhora perceptível das DIL tanto na 4ª quanto na 12ª semana de tratamento.

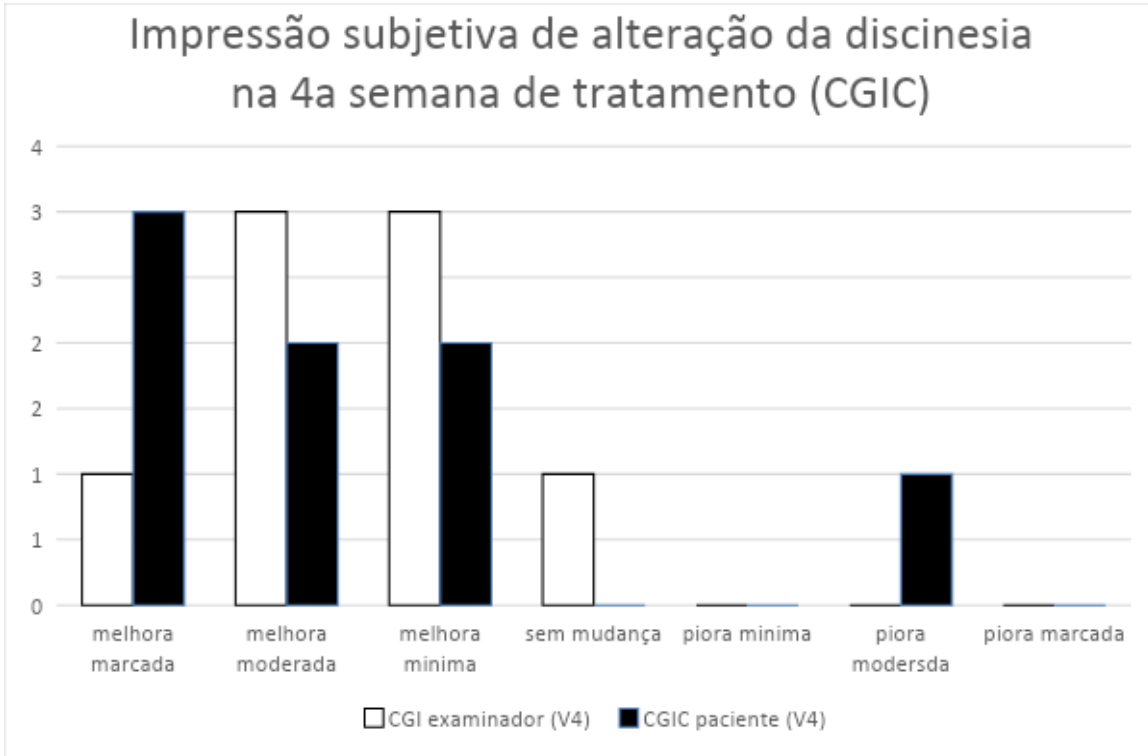


Figura 13 – Gráfico demonstrando a impressão subjetiva do avaliador e do paciente na 4ª semana de tratamento.

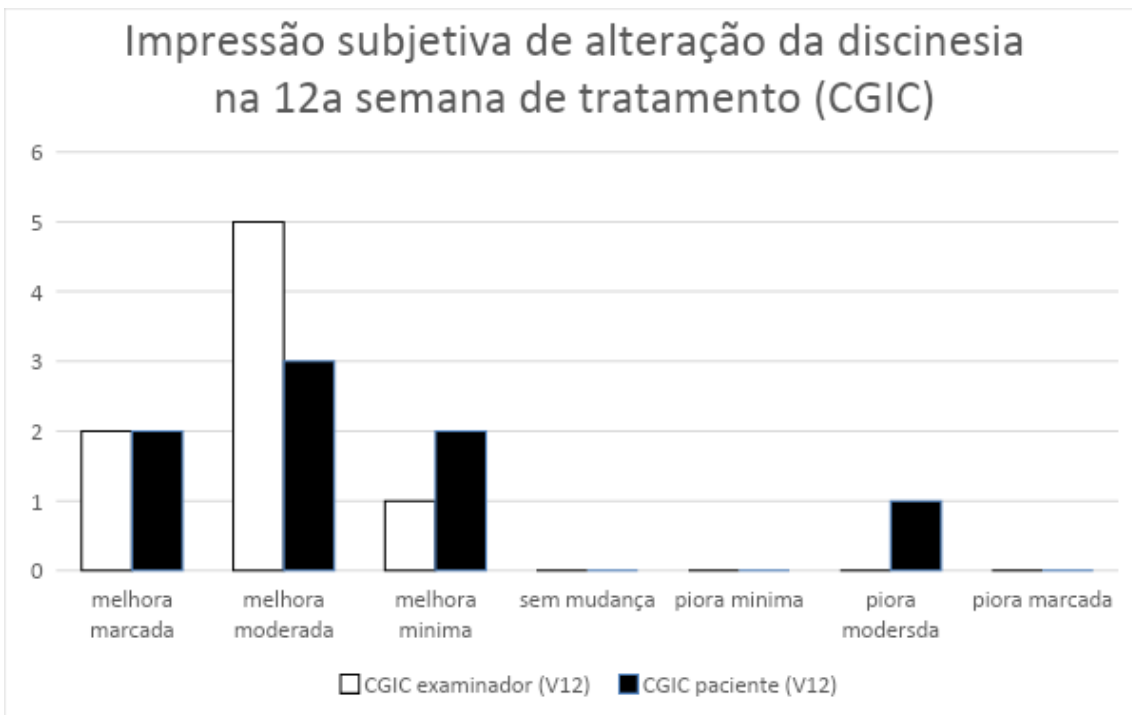


Figura 14 – Gráfico demonstrando a impressão subjetiva do avaliador e do paciente na 12ª semana de tratamento.

## 6 DISCUSSÃO

O tratamento das discinesias induzidas pela levodopa ainda é um desafio para o clínico. Poucos são os medicamentos eficazes para este fim, e ainda assim, o tratamento farmacológico disponível atualmente promove um controle insatisfatório para o problema. A amantadina é a droga mais utilizada para tal finalidade, entretanto, os estudos terapêuticos são ainda limitados e há questionamentos sobre a durabilidade da eficácia dessa droga (FOX et al., 2011). A clozapina é eficaz no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa, mas é uma droga que requer monitoramento rigoroso do hemograma para detecção de potenciais efeitos adversos graves, o que dificulta sua utilização na prática clínica (FOX et al., 2011). Desta forma, torna-se necessária a busca por novos tratamentos, que atuem diretamente na fisiopatologia das discinesias e que obtenham maior taxa sucesso terapêutico.

Ainda não se sabe completamente sobre todos os mecanismos envolvidos na fisiopatologia das discinesias. A neuro-inflamação tem sido apontada, em diversos estudos utilizando modelos animais de parkinsonismo, como um dos fatores responsáveis pelo seu surgimento. Em um desses estudos, o tratamento com levodopa promoveu o aumento da expressão dos marcadores inflamatórios GFAP, OX-42 e iNOS no corpo estriado de ratos parkinsonianos (BORTOLANZA 2015a). Evidenciou-se também o aumento na expressão de COX-2 após tratamento com levodopa, estando tal alteração possivelmente associada ao surgimento de discinesias (BORTOLANZA 2015b).

Corroborando tais achados, MULAS et al (2016) mostrou que o uso crônico de levodopa induziu resposta inflamatória estriatal, com aumento nos níveis de OX-42, TNF- $\gamma$  microglial, iNOS e GFAP.

DEL-BEL et al (2016) evidenciou em suas pesquisas uma expressão aumentada de marcadores inflamatórios como a COX-2 em neurônios e iNOS em células gliais no corpo estriado desnervado por dopamina, além de alterações astrocitárias e microgliais após o uso crônico de levodopa. Tais alterações estariam relacionadas com o surgimento de discinesias.

Alguns fatores de transcrição também foram envolvidos na fisiopatologia das discinesias, dentre eles o DFosB e o FosB. Este último estaria associado ao tratamento com levodopa (HUOT et al, 2013).

Acreditando-se que processos inflamatórios estariam envolvidos na fisiopatologia das discinesias, um modelo de neuro-inflamação avaliou o potencial

anti-inflamatório da doxiciclina. O tratamento reduziu a expressão do marcador de ativação microglial IBA-1, bem como a produção de espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias (SANTA-CECÍLIA et al, 2016).

Em um recente estudo utilizou-se a doxiciclina e um de seus derivados, a COL-3, para controle de discinesias em ratos hemiparkinsonianos. Durante tal estudo, o uso da levodopa promoveu aumento na expressão da proteína FosB e do número de células expressando COX-2 no estriado lesionado. Observou-se também o aumento da imunorreatividade de GFAP, a hipertrofia de astrócitos e do número de microglias, caracterizado pelo aumento na densidade de OX-42. A administração de doxiciclina causou diminuição significativa na expressão de FosB, Cox-2, GFAP e OX-42, com redução significativa das discinesias sem comprometer os efeitos motores benéficos do tratamento com levodopa. (BORTOLANZA et al., 2021).

Nosso estudo mostrou que o tratamento diário com 200mg de doxiciclina em pacientes com DP apresentando DIL também foi capaz de reduzir a gravidade das discinesias medida pela UDysRS, pelos escores da parte IV da MDS-UPDRS, e pelo DEM. Este foi o primeiro estudo a utilizar a doxiciclina em seres humanos para controle de discinesias induzidas pela levodopa. Após 12 semanas de tratamento com a droga, evidenciamos o efeito benéfico no controle das discinesias nos pacientes do estudo. Observamos redução significativa na gravidade das discinesias ao longo das avaliações em 4 e 12 semanas de tratamento, analisando longitudinalmente os escores totais e históricos da UDysRS, os escores da parte IV da MDS-UPDRS, e o DEM dos pacientes. Constatamos redução significativa nos escores, e no tempo em que o paciente percebia discinesias problemáticas. A análise do DEM corroborou as observações da melhora clínica mensurada pelas escalas MDS-UPDRS e UDysRS. Houve redução progressiva do número de horas com discinesias que atrapalham os pacientes nas atividades habituais diárias, com uma média de 12 horas na avaliação inicial, e após 12 semanas de tratamento, a média de horas com discinesias que atrapalham foi reduzida para apenas 4 horas em média do período de preenchimento do DEM. Observou-se ainda tendência ao aumento das horas em ON sem discinesias e em ON com discinesias leves, comprovando indiretamente a redução da intensidade das discinesias após o tratamento. Os resultados da aplicação do instrumento CGIC reafirmou subjetivamente a melhora clínica dos pacientes. Tanto na 4<sup>o</sup> semana quanto na 12<sup>o</sup> semana de tratamento, apontou-se melhora clínica na opinião dos participantes e examinadores.



O tratamento com doxiciclina na dose de 200 mg/dia não produziu efeitos adversos importantes para os participantes do estudo, sendo referido apenas por alguns dispepsia sem morbidade significativa e que não necessitou descontinuação, ou redução na dose da terapia. Constatamos que a medicação foi muito bem tolerada e que a droga é segura para ser utilizada ao longo de semanas.

O nosso estudo teve muitas limitações. Uma falha importante foi a não realização de uma 4<sup>o</sup> avaliação, após a suspensão do uso da doxiciclina. Nesta, seria possível observar se ocorreria uma possível piora clínica 4 semanas após a suspensão do tratamento, e poderia corroborar e fortalecer ainda mais os dados apontados pelo estudo e os possíveis efeitos benéficos da doxiciclina no tratamento das discinesias nos pacientes com DP. No entanto, alguns participantes apresentaram dificuldade para comparecer em uma nova avaliação, e optou-se por encerrar o acompanhamento após o período de 12 semanas do estudo. Outras limitações importantes do estudo foram a pequena amostra de participantes, o tratar-se de um ensaio clínico não randomizado e não controlado, e a não utilização de diferentes doses de doxiciclina no tratamento das discinesias. Por isso, novos estudos com um maior número de participantes, maior período de tratamento e com metodologia de maior peso científico serão necessários para fortalecer os resultados do presente estudo.

## **7 CONCLUSÕES**

Nosso estudo piloto, fase II, aberto, não-controlado, mostrou que:

- 1) Aparentemente, o tratamento com doxiciclina em doses de 200mg/dia por 12 semanas reduz a gravidade das discinesias induzidas pela levodopa em pacientes com DP.
- 2) Que a doxiciclina nas doses utilizadas é segura e bem tolerada quando usada em pacientes com DP.

## REFERÊNCIAS

- AGWUH, K.N; MACGOWAN, A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*; v 58, n 2, p. 256-65, 2006.
- BARBOSA, M.T., et al., Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community- based survey in Brazil (the Bambui study). *Mov Disord*; v 21, n 6, p. 800-808, 2006.
- BARNUM, C.J., et al., Exogenous corticosterone reduces L-DOPA-induced dyskinesia in the hemi-parkinsonian rat: role for interleukin-1beta. *Neuroscience*; v 156, n 1, p. 130-41, 2008.
- BASTIDE, M.F., et al., Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*; v 132, p. 96-168, 2015.
- BERINGER, P.M., et al., Pharmacokinetics of doxycycline in adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*; v 56, n 1, p.70-74, 2012.
- BERTOLUCCI, P.H; NITRINI, R. A Brazilian Portuguese version for the ADCS-CGIC scale. *Arq Neuropsiquiatria*; v 61, n 3B, p. 881-90, 2003.
- BORTOLANZA, M., et al., Glial activation is associated with L-DOPA induced dyskinesia and blocked by a nitric oxide synthase inhibitor in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*; v 73, p.377-87, 2015a.
- BORTOLANZA, M., et al., Are cyclooxygenase-2 and nitric oxide involved in the dyskinesia of Parkinson's disease induced by L-DOPA? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; v 370, n 1672, 2015b.
- BORTOLANZA, M. et al. Doxycycline and its derivative, COL-3, decrease dyskinesia induced by L-DOPA in hemiparkinsonian rats. *Br J Pharmacol*, v. 178, n. 13, p. 2595-2616, Jul 2021. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33751546> >.
- BRAAK, H; TREDICI, KD, Neuropathological Staging of Brain Pathology in Sporadic Parkinson's disease: Separating the Wheat from the Chaff. *J Parkinsons Dis*; v 7, n s1, p. S73-S87, 2017.
- BRUCKI, S.M., et al. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*; v 61, n 3B, p. 777-81, 2003.
- CALABRESI, P., et al., Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *Lancet Neurol*; v 9, n 11, p. 1106-17, 2010.
- CARAMELLI, P., et al., Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*; v 21, n 1, p. 65-7, 2007.
- CARTA, A.R., et al., L-DOPA-induced dyskinesia and neuroinflammation: do microglia and astrocytes play a role? *Eur J Neurosci*; v 45, n 1, p. 73-91, 2017.

DEL-BEL, E., et al., Nitric oxide, a new player in L-DOPA-induced dyskinesia? *Front Biosci (Elite Ed)*; v 7, p.168-92, 2015.

DEL-BEL, E., et al., L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Are neuroinflammation and astrocytes key elements? *Synapse*; v 70, n 12, p. 479-500, 2016.

DOTEVALL, L.; HAGBERG, L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother*; v 33, n 7, p.1078-80, 1989.

DUBOIS, B., et al., Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*; v 22, n 16, p.2314-24, 2007.

FOX, S.H., et al., The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*; 26 Suppl 3, p.S2- 41, 2011.

GOETZ, C.G.; NUTT, J. G.; STEBBINS, G. T. The Unified Dyskinesia Rating Scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord*, v. 23, n. 16, p. 2398-403, Dec 15 2008a. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19025759> >.

GOETZ, C.G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, v. 23, n. 15, p. 2129-70, Nov 15 2008b. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19025984> >.

GOETZ, C.G. et al. Teaching program for the Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord*, v. 24, n. 9, p. 1296-8, Jul 15 2009. ISSN 1531-8257 (Electronic) 0885-3185 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425060> >.

GOETZ, C.G. et al. Which dyskinesia scale best detects treatment response? *Mov Disord*, v. 28, n. 3, p. 341-6, Mar 2013. ISSN 1531-8257 (Electronic) 0885-3185 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390076> >.

GONZALEZ-LIZARRAGA, F., et al., Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of alpha-synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species. *Sci Rep*; v 7, p. 41755, 2017.

GRIFFIN, M.O; CEBALLOS, G.; VILLARREAL, FJ. Tetracycline compounds with non- antimicrobial organ protective properties: possible mechanisms of action. *Pharmacol Res*; v 63, n 2, p.102-7, 2011.

HAUSER, R.A. et al., A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol*; v 23, n 2, p. 75-81, 2000.

INVESTIGATORS, N.N.-P., A pilot clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease: 18-month results. *Clin Neuropharmacol*; v 31, n 3, p. 141-50, 2008.

- LAZZARINI, M. et al., Doxycycline restrains glia and confers neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson model. *Glia*; v 61, n 7, p. 1084-100, 2013.
- MINAGAR, A., et al. Combination therapy with interferon beta-1a and doxycycline in multiple sclerosis: an open-label trial. *Arch Neurol*; v 65, n 2, p. 199-204, 2008.
- MOLLOY, D.W., et al. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry*; v 28, n 5, p. 463-70, 2013.
- MULAS, G., et al. Differential induction of dyskinesia and neuroinflammation by pulsatile versus continuous L-DOPA delivery in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*; v 286, p. 83-92, 2016.
- NOVARETTI, N. et al., Lack of tolerance for the anti-dyskinetic effects of 7-nitroindazole, a neuronal nitric oxide synthase inhibitor, in rats. *Braz J Med Biol Res*; v 43, n 11, p.1047-53, 2010.
- PADOVAN-NETO, F.E. et al., Nitric oxide synthase inhibition attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in a rodent model of Parkinson's disease. *Neuroscience*; v 159, n 3, p.927-35, 2009.
- POEWE, W., et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*; v 3, p.17013, 2017.
- RASCOL, O., et al. Falls in ambulatory non-demented patients with Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*; v 122, n 10, p.1447-55, 2015.
- REGLODI, D., et al. Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. *Prog Neurobiol*; v 155, p.120-148, 2017.
- SANTA-CECILIA, FV et al. Doxycycline Suppresses Microglial Activation by Inhibiting the p38 MAPK and NF-kB Signaling Pathways. *Neurotoxicity research*; v 29, n 4, p. 447- 59, 2016.
- SLAWEK, J; DEREJKO, M; LASS, P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease--a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism & related disorders*; v 11, n 7, p. 465-8, 2005.
- SMITH, K.; LEYDEN, JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther*; v 27, n 9, p:1329-42, 2005.
- TUMAS, V., et al. The accuracy of diagnosis of major depression in patients with Parkinson's disease: a comparative study among the UPDRS, the geriatric depression scale and the Beck depression inventory. *Arq Neuropsiquiatr*; v 66, n 2A, p.152-6, 2008.
- VARGES, D., et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; v 88, n 2, p.119-125, 2017.
- ZHANG, G.B., et al. A study on the protective role of doxycycline upon dopaminergic neuron of LPS-PD rat model rat. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; v 19, n 18, p.3468- 74, 2015.

## ANEXOS

**ANEXO A:** TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (EMITIDO EM 2 VIAS)

**NOME DA PESQUISA:** ESTUDO PILOTO PARA VERIFICAR A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DA DOXICICLINA PARA O TRATAMENTO DAS DISCINESIAS INDUZIDAS PELA LEVODOPA EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Prof Dr Vitor Tumas CRM-SP: 53674

### 1. Justificativas e objetivos:

Estudos recentes sugerem que a doxiciclina poderia ajudar a controlar e a diminuir “movimentos involuntários”, “repuxos” ou “discinesias” provocados pelo uso levodopa. A doxiciclina é um antibiótico da família das tetraciclina, e é utilizada há muito tempo para tratar vários tipos de infecções, como por exemplo “espinhas no rosto”. A doxiciclina é muito segura e não costuma causar nenhum efeito colateral sério. Ela só não deve ser utilizada em quem já apresentou alergia a alguma tetraciclina. Você está sendo convidado a participar de um estudo cujo objetivo é verificar se a doxiciclina pode ajudar a diminuir os movimentos anormais causados em você pelo uso da levodopa.

### 2. Procedimentos:

O estudo terá a duração de 12 semanas. Você receberá cápsulas contendo doxiciclina para tomar diariamente, enquanto você manterá os outros medicamentos que utiliza nas mesmas doses que estava tomando. As cápsulas de doxiciclina deverão ser tomadas inicialmente uma vez ao dia após o café da manhã, e se não houver uma melhora com essa dose após 2 semanas, você tomará 1 cápsula duas vezes ao dia. Durante o estudo você fará retornos após 2, 4 e 12 semanas, quando você será examinado por seu médico que avaliará como o medicamento está agindo em você. Ao mesmo tempo poderá ter contato diário com seu médico através do telefone ou de outro meio de comunicação.

Antes de iniciarmos o estudo, nós faremos algumas perguntas sobre você, sua doença e vários sintomas que podem ser causados pela doença de Parkinson. Estas avaliações ocorrerão no Ambulatório de Distúrbios do Movimento no 2º andar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e terão duração de cerca de 90 minutos.

Além disso, você fará 4 avaliações em que terá que vir ao Hospital logo pela manhã às 8h00, antes de tomar os seus medicamentos, para ser examinado por cerca de 3 a 4 horas. Essa avaliação será clínica, e nós observaremos como é o efeito da levodopa em você e como é a intensidade das suas discinesias. Nesses dias você tomará uma dosagem um pouco maior de levodopa que a que você toma habitualmente pela manhã.

### 3. Desconfortos e riscos:

Não é esperado qualquer risco importante nesse estudo. Os efeitos adversos associados à doxiciclina são raros, porém pode ocorrer sintomas gastrointestinais (queimação no estômago e diarreia) e fotossensibilidade. Os principais desconfortos esperados serão os deslocamentos que você terá que fazer para vir até o Hospital das

Clínicas. A não participação ou caso queira interromper sua participação no presente estudo, não causará qualquer problema ou dificuldade no seu atendimento neste serviço ou em um atendimento que necessite no futuro.

#### **4. Benefícios esperados:**

A sua participação no estudo poderá contribuir para que possamos verificar se a doxiciclina poderia ajudar os pacientes com doença de Parkinson, ao agir para controlar os movimentos anormais indesejáveis causados pela levodopa, apesar de não ter como garantir esse benefício direto para os participantes. Além disso, caso seja encontrada qualquer alteração nas suas avaliações você será informado, orientado e encaminhado para um tratamento adequado.

Você ficará com uma via desse Termo de Consentimento e outra será arquivada pelo pesquisador.

#### **Seus direitos:**

1 A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa que você será submetido antes e durante toda a pesquisa;

2 A garantia de assistência integral e indenização em caso de danos decorrentes da sua participação no estudo, de acordo com as leis vigentes no país;

3 A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento neste serviço;

4 A segurança de que você não será identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;

5 O compromisso de propiciar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade de continuar participando;

6 O compromisso de que será devidamente acompanhado e assistido durante todo o período de sua participação no projeto pelo responsável pela pesquisa, bem como de que será garantida a continuidade do seu tratamento, após a conclusão dos trabalhos de pesquisa;

7 Despesas decorrentes de sua participação no projeto de pesquisa serão custeadas pelo pesquisador responsável;

8 O ressarcimento de eventuais despesas, bem como a indenização, a título de cobertura material, para reparação de danos imediatos e tardios, decorrentes de sua participação na pesquisa, está previsto no orçamento da pesquisa, não cabendo ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto qualquer responsabilidade quanto aos referidos pagamentos.

9 Você receberá uma via e não uma cópia apenas desse documento, assinado e rubricado em todas as suas páginas pelo pesquisador.

Recebido as informações acima e ciente dos meus direitos acima relacionados, concordo em participar.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

---

Assinatura do participante ou responsável legal: \_\_\_\_\_

---

Nome do pesquisador (a): \_\_\_\_\_

---

Assinatura do pesquisador (a): \_\_\_\_\_

**Telefones para contato: 16-36022391, 16-991357188; email: [tumasv@fmrp.usp.br](mailto:tumasv@fmrp.usp.br)**

Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.

## ANEXO B: Formulário de Dados Pessoais e Demográficos

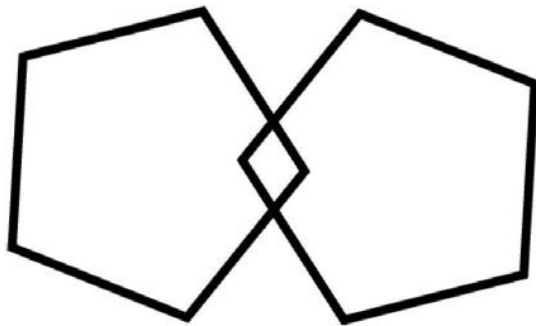
DADOS PESSOAIS E DEMOGRÁFICOS							
NOME:							
REG				SEXO	<input type="checkbox"/>	MASC • FEM	
IDADE:		anos	Data de nascimento				
ENDEREÇO:							
BAIRRO:			CIDADE:				
ESTADO:			CEP:				
TELEFONES:							
e-mail:							
COR DO PACIENTE: •Branco •Negro •Pardo •Indígena •Amarelo •							
ESTADO CIVIL:							
ESCOLARIDADE				ANOS DE ESTUDO			
ATIVIDADE PROFISSIONAL ATUAL:							
ANTECEDENTES, CLÍNICOS, PESSOAIS E FAMILIARES							
Sintomas iniciais: •bradicinesia •rigidez •tremor •instabilidade postural							
Localização do sintoma inicial? •cabeça, rosto, pescoço •MSD •MID •MSE •MIE,							
			Idade		mês/ano		
início dos sintomas motores			anos				
Início do tratamento			anos				
Medicações antiparkinsonianas em uso:	DOSE ATUAL	EM USO DESDE (mês/ano):	Se usou antes, (mês/ano):				
			Desde:		Até:		
	mg/dia						
	mg/dia						
	mg/dia						
	mg/dia						
	mg/dia						
	mg/dia						
	mg/dia						
Número de tomadas diárias de levodopa:			Intervalo entre tomadas		horas		



<b>Outras drogas em uso atual:</b>		
<b>Realizou tratamento cirúrgico para a DP?</b>	<input type="checkbox"/> NÃO • SIM	<b>Detalhes:</b>
<b>OUTRAS DOENÇAS? ESPECIFICAR:</b>		
<b>Mais alguém da família tem DP?</b> •SIM •NÃO •POSSIVELMENTE		•NÃO SABE
<b>Número total de parentes acometidos, pela doença de Parkinson:</b>		
<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:</b>		
✓ =PRESENTE, X= AUSENTE,		
•	diagnóstico de DP segundo os critérios diagnósticos do Banco de Cérebro de Londres;	
•	idade maior que 18 anos;	
•	presença de DIL, caracterizadas pelo surgimento de movimentos involuntários após a ingestão da levodopa e durante o pico do seu efeito clínico;	
•	presença de algum comprometimento funcional ou impacto clínico causado pelas discinesias (score >1 no item 4.2 da MDS-UPDRS)	
•	uso de levodopa em pelo menos 3 tomadas diárias	
•	esquema de medicações estável nas últimas 4 semanas e com a possibilidade de se manter sem modificações durante o período de tratamento experimental	
<b>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:</b>		
•	qualquer tipo de parkinsonismo secundário ou atípico;	
•	tratamento com alguma droga ou intervenção experimental nos últimos 90 dias;	
•	presença de sintomas psicóticos graves (score > 2 no item 1.2 da MDS-UPDRS);	
•	diagnóstico de demência determinado pelo fluxograma proposto pela MDS;	
•	presença de doença sistêmicas graves ou descompensada como: infecções, cardiopatia grave, neoplasia maligna, insuficiência hepática ou renal, diabetes mal controlado, etc.);	
•	gestação ou lactação	
•	Alergia ou intolerância ou fotosensibilidade conhecida às tetraciclinas	
•	Ausência de discinesia significativa na avaliação basal do estudo	

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL						escore
<b>O R I E N T A Ç Ã O</b>						
Qual é	o dia da semana?	o dia do mês?	o mês?	o ano?	a hora aproximada?	
	•	•	•	•	•	
	esse lugar? (consultório)	onde fica? (posto de saúde)	em que bairro?	em que cidade?	qual estado?	
	•	•	•	•	•	
<b>R E G I S T R O</b>						
Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: Registre o número de tentativas:				<input type="checkbox"/> PENTE, • VASO, • LARANJA		
<b>A T E N Ç Ã O &amp; C O N C E N T R A Ç Ã O</b>						
•Quanto é: 100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7 •Soletre MUNDO ao contrário •Diga os dias da semana ao contrário			•93 (O), •86 (D), •79 (N), •72( U), •65 (M)			
<b>M E M Ó R I A - R E C O R D A Ç Ã O</b>						
Pergunte se recorda das 3 palavras que acabou de repetir				<input type="checkbox"/> PENTE, • VASO, • LARANJA		
<b>L I N G U A G E M - N O M E A Ç Ã O</b>						
Mostre, e peça ao indivíduo para nomear:			•RELÓGIO, •CANETA			
<b>L I N G U A G E M - R E P E T I Ç Ã O</b>						
Peça ao indivíduo que repita: "Nem aqui, nem ali, nem lá" •						
<b>L I N G U A G E M - C O M P R E E N S Ã O</b>						
Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão."						
<b>L I N G U A G E M - L E I T U R A E C O M P R E E N S Ã O</b>						
Peça ao indivíduo para ler a frase: "FECHE OS OLHOS" , E para ele fazer o que está escrito.						
<b>L I N G U A G E M - E S C R I T A</b>						
Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: <i>alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.</i> Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. •						
<b>H A B I L I D A D E S V I S U A I S - E S P A C I A I S</b>						
Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.						
						<b>Escore total:</b>

# Feche os olhos



TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA: CATEGORIA ANIMAIS			escore	
<b>“Vou marcar 1 minuto no relógio, e quero que nesse tempo você me fale o maior número possível de nomes de animais que você puder se lembrar”.</b>				
<b>ESCALA GERIÁTRICA DE DEPRESSÃO (15 ITENS)</b>				
A escala poderá ser de auto-aplicação para pessoas com mais de 4 anos de escolaridade que tenham boa capacidade de compreensão à leitura. Para pessoas com menos de 4 anos de escolaridade, o examinador sempre deverá ler, sem interpretar ou explicar muito. A EGD15 não deve ser aplicada na presença do acompanhante.			NÃO	SIM
1. Você está satisfeito com sua vida?			1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades?			0	1
3. Você sente que sua vida está vazia?			0	1
4. Você se aborrece com frequência?			0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?			1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?			0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?			1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída?			0	1
9. Você prefere ficar em casa do que sair e fazer coisas novas?			0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?			0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo?			1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?			0	1
13. Você se sente cheio de energia?			1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?			0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?			0	1
<b>Escore total:</b>				

FLUXOGRAMA PARA O DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA NA DP	SIM	NÃO
1. diagnóstico de DP?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. DP prévia ao desenvolvimento da demência?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. MEEM ANORMAL? Escore:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Analfabetos <16 1 a 4 anos de estudo <21 5 a 8 anos de estudo <23 + de 8 anos de estudo <26		
4. A demência tem impacto nas AVD?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Déficits cognitivos? (se sim, pelo menos dois dos seguintes testes alterados)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marcar se resultados dos testes abaixo foram anormais <input type="checkbox"/> seriado descendente de 100-7 (ANORMAL se <2 corretas) <input type="checkbox"/> Fluência Semântica (animais) (ANORMAL se <10 animais) <input type="checkbox"/> desenho dos pentágonos do MEEM (ANORMAL se Escore 0) <input type="checkbox"/> evocação de 3 palavras do MEEM (ANORMAL se <1 correta)		
6. Ausência de depressão maior?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ausência de <i>delirium</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ausência de outras condições que tornem o diagnóstico incerto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DDP provável</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Opinião final do examinador:	<input type="checkbox"/> com demência	<input type="checkbox"/> sem demência

	ADCS	CGIC – IMPRESSÃO DO EXAMINADOR
<input type="checkbox"/>	1	melhora marcada;
<input type="checkbox"/>	2	melhora moderada;
<input type="checkbox"/>	3	melhora mínima;
<input type="checkbox"/>	4	sem mudança;
<input type="checkbox"/>	5	piora mínima;
<input type="checkbox"/>	6	piora moderada;
<input type="checkbox"/>	7	piora marcada.

	ADCS	CGIC – IMPRESSÃO DO PACIENTE
<input type="checkbox"/>	1	melhora marcada;
<input type="checkbox"/>	2	melhora moderada;
<input type="checkbox"/>	3	melhora mínima;
<input type="checkbox"/>	4	sem mudança;
<input type="checkbox"/>	5	piora mínima;
<input type="checkbox"/>	6	piora moderada;
<input type="checkbox"/>	7	piora marcada.

## Protocolo de Filmagem de Rush

### ESCALA DE INTENSIDADE: DISFUNÇÃO (PARTE 3)

0= Sem discinesia

1= Discinesia questionável ou discreta/ligeira

2= Discinesia moderada com movimentos que não são intrusivos, nem distorcem os movimentos voluntários 3= Discinesia grave que perturba mas não impede a postura e os movimentos voluntários

4= Discinesia incapacitante que proíbe/impede algumas posturas e movimentos voluntários

PONTUAÇÃO DA INCAPACIDADE	Comunicação	Beber	Vestir	Deambulação	Pontuação Mais Elevada
FACE					(16)
PESCOÇO					(17)
BRAÇO/OMBRO DRT.					(18)
BRAÇO/OMBRO ESQ.					(19)
TRONCO					(20)
PERNA/COXA DRT.					(21)
PERNA/ COXA ESQ.					(22)

### ESCALA DE INCAPACIDADE (PARTE 4)

#### Comunicação

0=Sem discinesia

1=Discinesia presente mas não prejudica a comunicação

2=Discinesia prejudica a comunicação mas o paciente é completamente compreensível

3=Discinesia interfere com a comunicação de tal forma que partes da comunicação não são compreendidas mas no global o conteúdo é compreensível

4=Discinesia interfere com a compreensão da comunicação no global

#### Beber de um copo

0=Discinesia não observadas

1=Discinesia presente mas esta não afeta a execução/realização da tarefa

2=Discinesia afeta a execução/realização fina mas não causa salpicos ou derrame

3=Discinesia afeta a execução/realização de tal forma que o paciente derrama algumas gotas de água

4=Discinesia afeta a execução/realização de tal forma que o paciente derrama mais do que algumas gotas ou a discinesia causa tosseou engasgo\_

-  
\_\_\_\_\_

(23)

#### (24) Vestir

0=Discinesia não observada

1=Discinesia presente mas esta não interfere ou não torna mais lento o vestir

2=Discinesia afeta a execução/realização fina da tarefa mas a performance é, no máximo, minimamente lentificada.

3=Discinesia interfere e torna mais lenta a execução/realização mas esta é completada em 60 segundos

4=Discinesia impede que a tarefa seja completada dentro dos 60 segundos Deambulação

0=Discinesia não observada

1=Discinesia discreta presente mas não altera a sincronia e a cadência normal

(25)

2=Discinesia está presente, o que altera a cadência normal do levantar, sentar e andar mas não torna mais lenta a performance global.

3=Discinesia está presente, o que perturba ou distorce o levantar, sentar e andar. A execução/realização torna-se mais lenta. O paciente é capaz de de se levantar e andar sem perigo iminente de queda

4=Discinesia impede uma marcha segura sem assistente

(26)

**Considerando todas as atividades acima:**

O Paciente exhibe: (assinale todas as respostas aplicáveis) Discinesia On Distonia Off Estado de transição (sem um claro *On* ou *Off*)

Sem discinesia ou distonia Que movimentos foram vistos? (verificar todos os tipos)

coreia distonia Outras

A discinesia predominante foi (selecione) coreia distonia Outra



### Sumário das Pontuações

<b>Histórica</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Objetiva</b>	<b>Pontuação</b>
1. Tempo com Discinesia do <i>On</i>		16. Face	
2. Fala		17. Pescoço	
3. Mastigação/Deglutição		18. Mão/braço/ombro Direito	
4. Tarefas para Comer		19. Mão/braço/ombro Esquerdo	
5. Vestir		20. Tronco	
6. Higiene		21. Pé/perna/coxa Direita	
7. Escrita		22. Pé/perna/coxa Esquerda	
8. Passatempos/atividades		23. Comunicação	
9. Marcha/Equilíbrio		24. Beber	
10. Público/social		25. Vestir	
11 Situações Excitantes		26. Deambulação	
12 Tempo com Distonia do <i>Off</i>			
13. Efeitos da Distonia nas atividades (sem a dor)			
14. Efeitos da Dor da distonia			
15. Intensidade da Dor da distonia			
Sub-pontuação Histórica (soma)		Sub-pontuação Objetiva (soma)	
Pontuação total da UDysRS (Histórica + Objetiva):			